

= CA 2,401,834 F2

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
7. September 2001 (07.09.2001)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 01/64677 A1

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: C07D 487/04,
A61K 31/53, A61P 15/10

(US). PERZBORN, Elisabeth [DE/DE]; Am Tescher
Busch 13, 42327 Wuppertal (DE).

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP01/01871

(74) Gemeinsamer Vertreter: BAYER AKTIENGE-
SELLSCHAFT; 51368 Leverkusen (DE).

(22) Internationales Anmeldedatum:
20. Februar 2001 (20.02.2001)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
100 10 067.8 2. März 2000 (02.03.2000) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme
von US): BAYER AKTIENGESELLSCHAFT [DE/DE];
51368 Leverkusen (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): NIEWÖHNER, Ul-
rich [DE/DE]; Gartenstr. 3, 42929 Wermelskirchen (DE).
ES-SAYED, Mazen [DE/DE]; Ricarda-Huch-Str. 36,
40764 Langenfeld (DE). LAMPE, Thomas [DE/DE];
Briller Str. 46, 42105 Wuppertal (DE). HANING, Hel-
mut [DE/DE]; Claudiusweg 3, 42115 Wuppertal (DE).
SCHMIDT, Gunter [DE/DE]; Pahlkestr. 63, 42115
Wuppertal (DE). SCHLEMMER, Karl-Heinz [DE/DE];
Wildsteig 22a, 42113 Wuppertal (DE). BISCHOFF,
Erwin [DE/DE]; Pahlkestr. 73, 42115 Wuppertal (DE).
DEMBOWSKY, Klaus [DE/US]; c/o Millennium Phar-
maceuticals Inc., 75 Sidney Street, Cambridge, MA 02139

(81) Bestimmungsstaaten (national): AE, AG, AL, AM, AT,
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CR, CU,
CZ, DE, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM,
HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK,
LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX,
MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL,
TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (regional): ARIPO-Patent (GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW),
eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,
TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK,
ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR),
OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML,
MR, NE, SN, TD, TG).

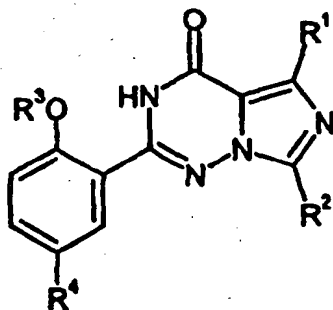
Veröffentlicht:

- mit internationalem Recherchenbericht
- vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche geltenden
Frist; Veröffentlichung wird wiederholt, falls Änderungen
eintreffen

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes, und der anderen
Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on
Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe
der PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: NOVEL IMIDAZOTRIAZINONES AND THE USE THEREOF

(54) Bezeichnung: NEUE IMIDAZOTRIAZINONE UND IHRE VERWENDUNG



(I)

(57) Abstract: Novel imidazotriazinones of gen-
eral formula (I), a method for the production and
the pharmaceutical use thereof are disclosed.

(57) Zusammenfassung: Es werden neue Imida-
zotriazinone der allgemeinen Formel (I), ein Ver-
fahren zu ihrer Herstellung sowie ihre pharmazeu-
tische Verwendung beschrieben.

WO 01/64677 A1

Neue Imidazotriazinone und ihre Verwendung

Die vorliegende Erfindung betrifft neue Imidazotriazinone, Verfahren zu ihrer
5 Herstellung und ihre Verwendung als Arzneimittel, insbesondere als Inhibitoren
cGMP-metabolisierender Phosphodiesterasen.

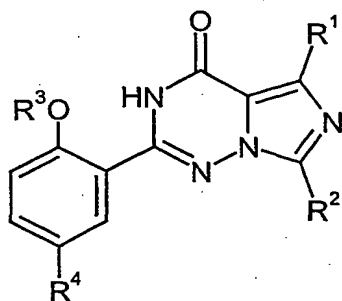
In der Offenlegungsschrift DE-OS 2811780 sind Imidazotriazine als Broncho-
dilatoren mit spasmolytischer Aktivität und Hemmaktivität gegen cyclisches
10 Adenosinmonophosphat metabolisierende Phosphodiesterasen (cAMP-PDE's, gemäß
der Nomenklatur nach Beavo auch als PDE III und PDE IV bezeichnet) beschrieben.
Eine Hemmwirkung gegen cyclisches Guanosinmonophosphat metabolisierende
Phosphodiesterasen [cGMP-PDE's, gemäß der Nomenklatur nach Beavo und
15 Reifsnnyder (Trends in Pharmacol. Sci. 11, 150-155, 1990) auch als PDE I, PDE II
und PDE V bezeichnet] ist nicht beschrieben. Weiterhin werden Imidazotriazinone in
der FR-22 13 058, der CH-59 46 71, der DE-22 55 172, der DE-23 64 076 und der
EP-000 9384 beschrieben, die in der 2-Position keinen substituierten Arylrest
besitzen, und ebenfalls als Bronchodilatoren mit cAMP-PDE inhibitorischer
Wirkung beschrieben werden.

20 In der WO-A-99/24433 werden ebenfalls Imidazotriazinone als cGMP-metaboli-
sierende Phosphodiesterase-Inhibitoren beschrieben, die jedoch in para-Position zur
Alkoxygruppe im Phenylring zwingend eine Sulfonamidgruppe umfassen.

25 Ein Anstieg der cGMP-Konzentration kann zu heilsamen, antiaggregatorischen,
antithrombotischen, antiproliferativen, antivasospastischen, vasodilatierenden, natriure-
tischen und diuretischen Effekten führen. Es kann die Kurz- oder Langzeitmodulation
der vaskulären und kardialen Inotropie, den Herzrhythmus und die kardiale Erregungs-
leitung beeinflussen (J. C. Stoclet, T. Keravis, N. Komaz and C. Kugnier, Exp. Opin.
30 Invest. Drugs (1995), 4 (11), 1081-1100). Die Inhibition der cGMP-PDE's kann auch

eine Verstärkung der Erektion bewirken. Daher sind solche Verbindungen zur Behandlung zur erektilen Dysfunktion geeignet.

Die vorliegende Erfindung betrifft somit neue Imidazotriazinone der allgemeinen Formel (I)



(I),

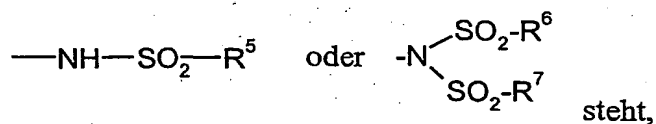
in welcher

R¹ für (C₁-C₆)-Alkyl steht,

R² für (C₃-C₈)-Cycloalkyl oder (C₁-C₁₂)-Alkyl steht,

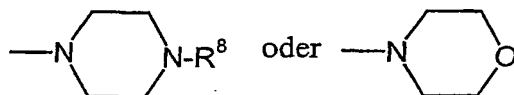
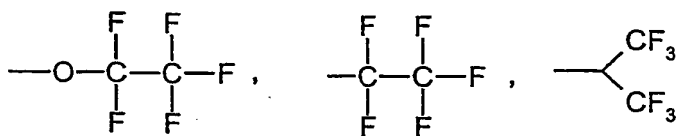
R³ für (C₁-C₆)-Alkyl steht,

R⁴ für einen Rest der Formeln



worin

R⁵, R⁶ und R⁷ gleich oder verschieden sind und Vinyl oder (C₁-C₆)-Alkyl bedeuten, das gegebenenfalls bis zu 3-fach, gleich oder verschieden, durch Trifluormethyl, Halogen, (C₁-C₆)-Alkoxy oder durch Reste der Formeln



substituiert ist,

worin

5 R^8 Wasserstoff oder $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ -Alkyl bedeutet,

oder

10 R^5 , R^6 und/oder R^7 $(\text{C}_6\text{-C}_{12})$ -Aryl bedeuten, das gegebenenfalls bis zu 3-fach, gleich oder verschieden, durch Halogen, Trifluormethyl, Nitro, Cyano, Carboxyl, $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -Alkyl oder $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -Alkoxy substituiert ist

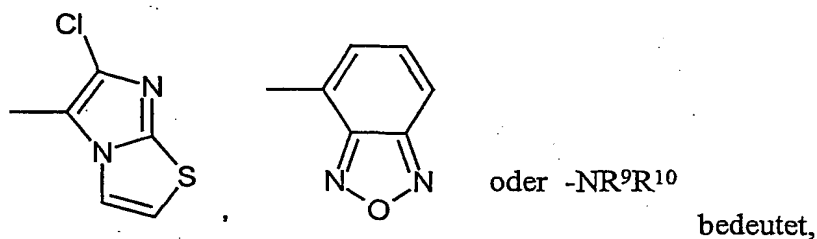
oder

15 R^5 Chinolyl oder einen 5- bis 6-gliedrigen, aromatischen oder gesättigten Heterocyclus mit bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O bedeutet, der gegebenenfalls, im Fall einer N-Funktion auch über diese, bis zu 3-fach, gleich oder verschieden, durch Halogen oder $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -Alkyl substituiert sein kann

20

oder

R^5 einen Rest der Formeln

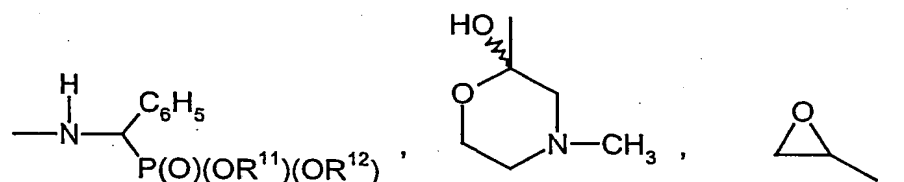


worin

5 R^9 und R^{10} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, (C_1-C_6) -Alkyl oder Phenyl bedeuten,

oder

10 R^4 für Carboxyl oder für einen Rest der Formeln



$-CO-R^{13}$ oder $-O-R^{14}$ steht,

15

worin

R^{11} und R^{12} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder (C_1-C_4) -Alkyl bedeuten,

20

R^{13} (C_1-C_6) -Alkyl bedeutet,

R^{14} (C_1-C_6) -Alkyl bedeutet, das gegebenenfalls bis zu 3-fach, gleich oder verschieden, durch Hydroxy, Phenyl oder durch einen Rest der Formel $-NR^{15}R^{16}$ substituiert ist,

25

worin

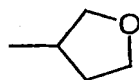
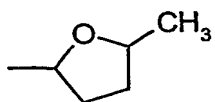
5 R^{15} und R^{16} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Phenyl
oder (C_1-C_4) -Alkyl, das seinerseits durch Phenyl substituiert
sein kann, bedeuten,

oder

10 R^4 für einen Rest der Formel $-NH-CO-NR^{17}R^{18}$ steht,

worin

15 R^{17} und R^{18} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder (C_1-C_6) -
Alkyl bedeuten, das gegebenenfalls durch Hydroxy oder durch einen
Rest der Formeln



oder $-NR^{19}R^{20}$ substituiert ist,

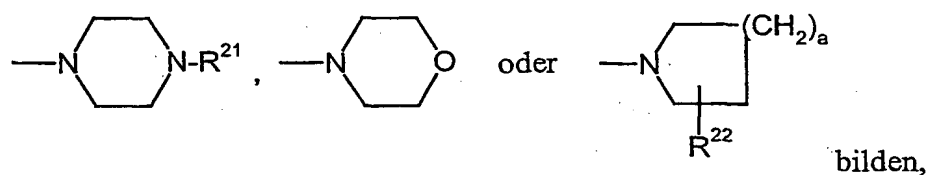
worin

20

R^{19} und R^{20} gleich oder verschiedene sind und Wasserstoff, Phenyl
oder (C_1-C_6) -Alkyl bedeuten

oder

25 R^{17} und R^{18} gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind,
einen heterocyclischen Ring der Formeln



worin

5

R^{21} Wasserstoff oder (C_1-C_6) -Alkyl bedeutet,

a entweder 1 oder 2 bedeutet,

10

R^{22} Hydroxy oder (C_1-C_6) -Alkyl bedeutet, das gegebenenfalls durch Hydroxy substituiert ist,

oder

15

R^{17} und/oder R^{18} (C_6-C_{12}) -Aryl bedeuten, das gegebenenfalls durch Halogen, Trifluorethyl oder durch $-SCF_3$ substituiert ist

oder

R^{17} Wasserstoff bedeutet und

20

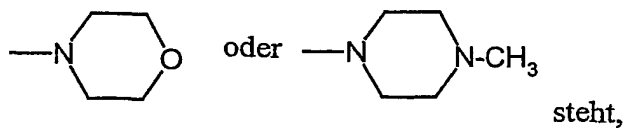
R^{18} einen Rest der Formel $-SO_2-R^{23}$ bedeutet,

worin

25

R^{23} (C_1-C_6) -Alkyl oder (C_6-C_{12}) -Aryl bedeutet, das gegebenenfalls durch Halogen substituiert ist,

oder für einen Rest der Formeln



oder

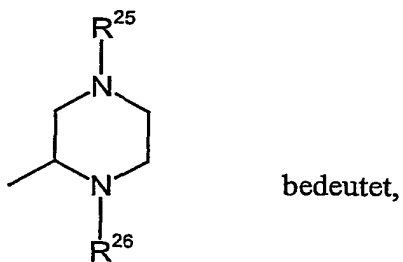
5 R^4 für einen Rest der Formel

-NH-CO- R^{24} steht,

worin

10

R^{24} einen Rest der Formel



15

worin

R^{25} und R^{26} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, (C₁-C₆)-Alkyl oder (C₁-C₆)-Alkoxycarbonyl bedeuten,

20

oder

R^{24} (C₁-C₆)-Alkyl bedeutet, das gegebenenfalls durch (C₆-C₁₂)-Aryl substituiert ist, das seinerseits durch Hydroxy oder (C₁-C₆)-Alkoxy substituiert sein kann oder

25

(C₁-C₆)-Alkyl gegebenenfalls durch einen Rest der Formel
-(SO₂)_b-R²⁷ substituiert ist,

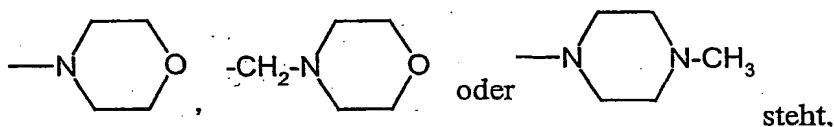
worin

5

b entweder 0 oder 1 ist und

R²⁷ für einen Rest der Formeln

10



oder

15

R⁴ für (C₁-C₁₂)-Alkyl steht, das gegebenenfalls bis zu 3-fach, gleich oder
verschieden, durch Hydroxy, Azid, Phenyl oder durch Reste der Formeln
-NR²⁸R²⁹, -O-CO-R³⁰ oder -P(O){O-[(C₁-C₆)-Alkyl]}₂ substituiert ist,

worin

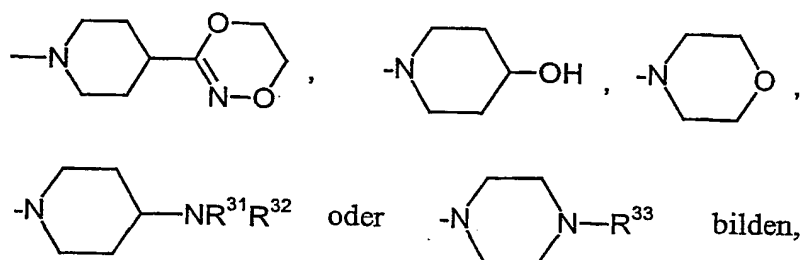
20

R²⁸ und R²⁹ gleich oder verschieden sind, Wasserstoff, Phenyl oder (C₁-C₆)-
Alkyl bedeuten, das gegebenenfalls durch Hydroxy, (C₁-C₆)-Alkoxy
oder Phenyl substituiert ist,

oder

25

R²⁸ und R²⁹ gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind,
einen heterocyclischen Ring der Formeln



worin

5

R^{31} und R^{32} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder $(\text{C}_1\text{--C}_6)\text{--Alkyl}$ bedeuten

10

R^{33} $(\text{C}_1\text{--C}_6)\text{--Alkyl}$, Benzyl, $(\text{C}_1\text{--C}_6)\text{--Alkoxycarbonyl}$, $(\text{C}_1\text{--C}_6)\text{--Alkylcarbonyl}$, Carboxyl, Pyridyl, Pyrimidyl oder Phenyl bedeutet, das gegebenenfalls durch $(\text{C}_1\text{--C}_6)\text{--Alkoxy}$ substituiert ist,

und

15

R^{30} $(\text{C}_1\text{--C}_6)\text{--Alkyl}$ bedeutet,

oder

20

$(\text{C}_1\text{--C}_{12})\text{--Alkyl}$ gegebenenfalls durch Triazolyl substituiert ist, das seinerseits bis zu 2-fach, gleich oder verschieden, durch Halogen, Phenyl, Tetrahydrofuranyl, Tetrahydropyranyl, $(\text{C}_1\text{--C}_6)\text{--Alkoxycarbonyl}$, Aminocarbonyl oder durch $(\text{C}_1\text{--C}_6)\text{--Alkyl}$ substituiert sein kann, wobei letzteres gegebenenfalls durch Hydroxy, $(\text{C}_1\text{--C}_6)\text{--Alkoxy}$ oder durch einen Rest der Formeln $\text{NR}^{34}\text{R}^{35}$ oder $\text{---O---CO---R}^{36}$ substituiert sein kann,

25

worin

R³⁴ und R³⁵ gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder (C₁-C₆)-Alkyl bedeuten,

R³⁶ (C₁-C₆)-Alkyl bedeutet,

5

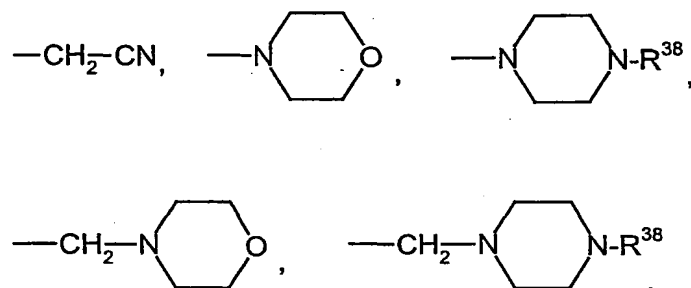
oder

R⁴ für einen Rest der Formel -CO-R³⁷ steht,

10

worin

R³⁷ für einen Rest der Formeln



15

-(CH₂)_c-NR³⁹R⁴⁰ oder -CH₂-P(O)(OR⁴¹)(OR⁴²) steht,

worin

20

R³⁸ Wasserstoff oder (C₁-C₆)-Alkyl bedeutet,

c entweder 0 oder 1 bedeutet,

R³⁹ und R⁴⁰ gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder (C₁-C₆)-Alkyl bedeuten, das gegebenenfalls durch Hydroxy substituiert ist,

25

R⁴¹ und R⁴² gleich oder verschieden sind und (C₁-C₆)-Alkyl bedeuten,

5 oder

R⁴ für einen 5-gliedrigen Heterocyclus mit bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O steht, der im Falle einer N-Funktion auch über diese, gegebenenfalls insgesamt bis zu 3-fach, gleich oder verschieden, durch Halogen, 10 Trifluormethyl oder durch Phenyl substituiert ist, das seinerseits ein- oder mehrfach durch Halogen oder Trifluormethyl substituiert sein kann,

und/oder gegebenenfalls durch (C₃-C₆)-Cycloalkyl, Pyrrol oder durch (C₁-C₁₂)-Alkyl substituiert ist, das seinerseits durch Cyano, Trifluormethyl, 15 (C₁-C₆)-Alkoxycarbonyl, (C₁-C₆)-Alkoxy, Amino oder durch Phenyl oder Nitro-substituiertes Phenyl substituiert sein kann,

und/oder gegebenenfalls durch -NR⁴³R⁴⁴, -NH-CO-CO-R⁴⁵, -NH-CO-R⁴⁶, -NH-CO-CH₂-R⁴⁷, -CO-R⁴⁸ oder $\text{—N} \begin{array}{l} \text{NH} \\ \text{H} \end{array} \text{NH}_2$ substituiert sein kann,

20

worin

R⁴³ und R⁴⁴ gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Benzyl, (C₁-C₆)-Alkyl oder Phenyl bedeuten, das gegebenenfalls durch Halogen oder 25 Trifluormethyl substituiert ist,

R⁴⁵ (C₁-C₆)-Alkoxy bedeutet,

R⁴⁶ (C₁-C₆)-Alkyl oder Phenyl bedeutet,

30

R⁴⁷ Hydroxy, (C₁-C₆)-Alkoxy oder einen Rest der Formel -O-CO-R⁴⁹ bedeutet,

worin

5

R⁴⁹ (C₁-C₄)-Alkyl bedeutet

R⁴⁸ einen Rest der Formel -CH₂-CN oder Phenyl bedeutet, das gegebenenfalls durch Halogen, Trifluormethyl oder (C₁-C₆)-Alkoxy substituiert ist,

10

und ihre Tautomeren sowie deren pharmazeutisch verträgliche Salze, Hydrate und Prodrugs.

15 Die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel (I) können in Abhängigkeit von dem Substitutionsmuster in stereoisomeren Formen, die sich entweder wie Bild und Spiegelbild (Enantiomere) oder die sich nicht wie Bild und Spiegelbild (Diastereomere) verhalten, existieren. Die Erfindung betrifft sowohl die Enantiomeren oder Diastereomeren als auch deren jeweilige Mischungen. Die Racem-

20 formen lassen sich ebenso wie die Diastereomeren in bekannter Weise in die stereoisomer einheitlichen Bestandteile trennen.

Weiterhin können bestimmte Verbindungen der allgemeinen Formel (I) in tautomeren Formen vorliegen. Dies ist dem Fachmann bekannt, und derartige Verbindungen sind

25 ebenfalls vom Umfang der Erfindung umfasst.

Physiologisch unbedenkliche, d. h. pharmazeutisch verträgliche Salze können Salze der erfindungsgemäßen Verbindungen mit anorganischen oder organischen Säuren sein. Bevorzugt werden Salze mit anorganischen Säuren wie beispielsweise Chlor-

30 wasserstoffsäure, Bromwasserstoffsäure, Phosphorsäure oder Schwefelsäure, oder Salze mit organischen Carbon- oder Sulfonsäuren wie beispielsweise Essigsäure,

Propionsäure, Maleinsäure, Fumarsäure, Äpfelsäure, Zitronensäure, Weinsäure, Milchsäure, Benzoesäure, oder Methansulfonsäure, Ethansulfonsäure, Benzolsulfonsäure, Toluolsulfonsäure oder Naphthalindisulfonsäure.

- 5 Als pharmazeutisch verträgliche Salze können auch Salze mit üblichen Basen genannt werden, wie beispielsweise Alkalimetallsalze (z.B. Natrium- oder Kaliumsalze), Erdalkalisalze (z.B. Calcium- oder Magnesiumsalze) oder Ammoniumsalze, abgeleitet von Ammoniak oder organischen Aminen wie beispielsweise Diethylamin, Triethylamin, Ethyldiisopropylamin, Prokain, Dibenzylamin, N-Methylmorpholin, Dihydro-
10 abietylamin oder Methylpiperidin.

- Als „Hydrate“ werden erfindungsgemäß solche Formen der Verbindungen der obigen allgemeinen Formel (I) bezeichnet, welche in festem oder flüssigem Zustand durch Hydratation mit Wasser eine Molekül-Verbindung (Solvat) bilden. In den Hydraten
15 sind die Wassermoleküle nebenvalent durch zwischenmolekulare Kräfte, insbesondere Wasserstoff-Brückenbindungen angelagert. Feste Hydrate enthalten Wasser als sogenanntes Kristall-Wasser in stöchiometrischen Verhältnissen, wobei die Wassermoleküle hinsichtlich ihres Bindungszustands nicht gleichwertig sein müssen. Beispiele für Hydrate sind Sesquihydrate, Monohydrate, Dihydrate oder Trihydrat.
20 Gleichermaßen kommen auch die Hydrate von Salzen der erfindungsgemäßen Verbindungen in Betracht.

- Als „Prodrugs“ werden erfindungsgemäß solche Formen der Verbindungen der obigen allgemeinen Formel (I) bezeichnet, welche selbst biologisch aktiv oder inaktiv sein
25 können, jedoch in die entsprechende biologisch aktive Form überführt werden können (beispielsweise metabolisch, solvolytisch oder auf andere Weise).

- (C₁-C₁₂)-Alkyl steht für einen geradkettigen oder verzweigten Alkylrest mit 1 bis 12 Kohlenstoffatomen. Beispielsweise seien genannt: Methyl, Ethyl, n-Propyl, Iso-
30 propyl, n-Butyl, Isobutyl, tert.-Butyl, n-Pentyl und n-Hexyl. Aus dieser Definition leiten sich analog die entsprechenden Alkylgruppen mit weniger Kohlenstoffatomen

wie z.B. (C₁-C₆)-Alkyl und (C₁-C₄)-Alkyl ab. Im allgemeinen gilt, dass (C₁-C₄)-Alkyl bevorzugt ist.

(C₃-C₈)-Cycloalkyl steht für einen cyclischen Alkylrest mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen.

5 Beispielsweise seien genannt: Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cycloheptyl oder Cyclooctyl. Aus dieser Definition leiten sich analog die entsprechenden Cycloalkylgruppen mit weniger Kohlenstoffatomen wie z.B. (C₃-C₅)-Cycloalkyl ab. Bevorzugt sind Cyclopropyl, Cyclopentyl und Cyclohexyl.

10 (C₁-C₆)-Alkoxy steht für einen geradkettigen oder verzweigten Alkoxyrest mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen. Beispielsweise seien genannt: Methoxy, Ethoxy, n-Propoxy, Isopropoxy, n-Butoxy, Isobutoxy, tert.-Butoxy, n-Pentoxy und n-Hexoxy. Aus dieser Definition leiten sich analog die entsprechenden Alkoxygruppen mit weniger Kohlenstoffatomen wie z.B. (C₁-C₆)-Alkoxy und (C₁-C₄)-Alkoxy ab. Im allgemeinen gilt,
15 dass (C₁-C₄)-Alkoxy bevorzugt ist.

Aus dieser Definition leitet sich auch die Bedeutung des entsprechenden Bestandteils anderer komplexerer Substituenten ab wie z. B. Alkoxycarbonyl.

20 (C₆-C₁₂)-Aryl steht für einen aromatischen Rest mit 6 bis 12 Kohlenstoffatomen. Beispielsweise seien genannt: Phenyl und Naphthyl.

5- bis 6-gliedriger, aromatischer oder gesättigter Heterocyclus mit bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O steht entweder für einen Heteroaromaten, der über ein Ringkohlenstoffatom des Heteroaromaten, gegebenenfalls auch über ein Ringstickstoffatom des Heteroaromaten, verknüpft ist; beispielsweise seien
25 genannt: Pyridyl, Pyrimidyl, Pyridazinyl, Pyrazinyl, Thienyl, Furyl, Pyrrolyl, Pyrazolyl, Imidazolyl, Thiazolyl, Oxazolyl oder Isoxazolyl, wobei Pyridyl, Pyrimidyl, Pyridazinyl, Furyl und Thienyl bevorzugt sind, oder für einen gesättigten
30 Heterocyclus, der über ein Ringkohlenstoffatom oder ein Ringstickstoffatom verknüpft ist, oder für einen (C₅-C₆)-Cycloalkylrest, wie oben definiert; beispielsweise seien

genannt: Tetrahydrofuryl, Pyrrolidiny, Piperidiny, Piperaziny, Morpholiny, Thiomorpholiny, Cyclopentyl und Cyclohexyl wobei Piperidiny, Morpholiny und Pyrrolidiny bevorzugt sind.

5 Bevorzugt sind erfindungsgemäße Verbindungen der allgemeinen Formel (I),

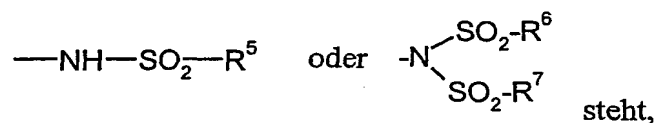
in welcher

10 R^1 für (C_1-C_4) -Alkyl steht,

R^2 für Cyclopentyl, Cycloheptyl oder (C_1-C_{10}) -Alkyl steht,

R^3 für (C_1-C_4) -Alkyl steht,

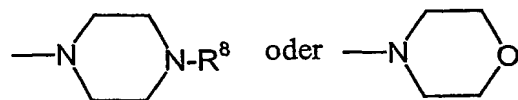
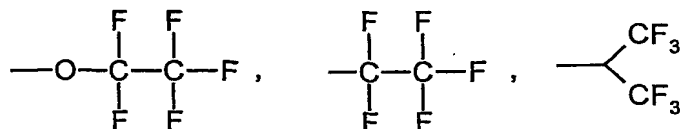
15 R^4 für einen Rest der Formeln



worin

20

R^5 , R^6 und R^7 gleich oder verschieden sind und Vinyl oder (C_1-C_4) -Alkyl bedeuten, das gegebenenfalls bis zu 3-fach, gleich oder verschieden, durch Trifluormethyl, Chlor, (C_1-C_4) -Alkoxy oder durch Reste der Formeln



25

substituiert ist,

worin

R⁸ Wasserstoff, Methyl oder Ethyl bedeutet,

5

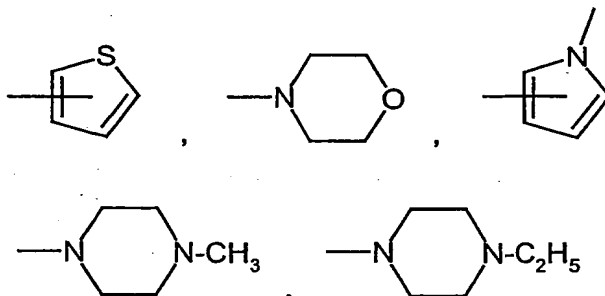
oder

R⁵, R⁶ und/oder R⁷ Phenyl bedeuten, das gegebenenfalls bis zu 3-fach, gleich
oder verschieden, durch Halogen, Trifluormethyl, Nitro, Cyano,
10 Carboxyl, (C₁-C₄)-Alkyl oder (C₁-C₄)-Alkoxy substituiert ist

oder

R⁵ Chinolyl oder einen Rest der Formeln

15



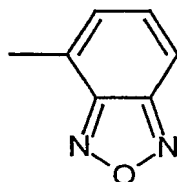
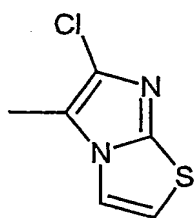
bedeutet,

der gegebenenfalls bis zu 2-fach, gleich oder verschieden, durch Chlor
oder (C₁-C₄)-Alkyl substituiert sein kann

20

oder

R⁵ einen Rest der Formeln

oder $-NR^9R^{10}$

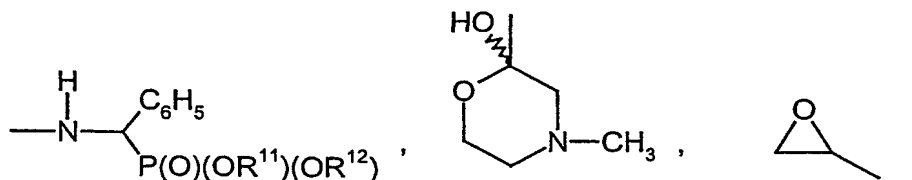
bedeutet,

worin

5 R^9 und R^{10} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, (C_1-C_6) -Alkyl oder Phenyl bedeuten,

oder

10 R^4 für Carboxyl oder für einen Rest der Formeln



-CO- R^{13} oder -O- R^{14} steht,

15

worin

R^{11} und R^{12} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder (C_1-C_4) -Alkyl bedeuten,

20

R^{13} (C_1-C_4) -Alkyl bedeutet,

R^{14} (C_1-C_4) -Alkyl bedeutet, das gegebenenfalls bis zu 3-fach, gleich oder verschieden, durch Hydroxy, Phenyl oder durch einen Rest der Formel $-NR^{15}R^{16}$ substituiert ist,

25

worin

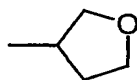
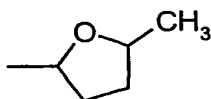
5 R^{15} und R^{16} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Phenyl
oder (C_1-C_4) -Alkyl, das seinerseits durch Phenyl substituiert
sein kann, bedeuten,

oder

10 R^4 für einen Rest der Formel $-NH-CO-NR^{17}R^{18}$ steht,

worin

15 R^{17} und R^{18} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder (C_1-C_4) -
Alkyl bedeuten, das gegebenenfalls durch Hydroxy oder durch einen
Rest der Formeln



oder $-NR^{19}R^{20}$ substituiert ist,

worin

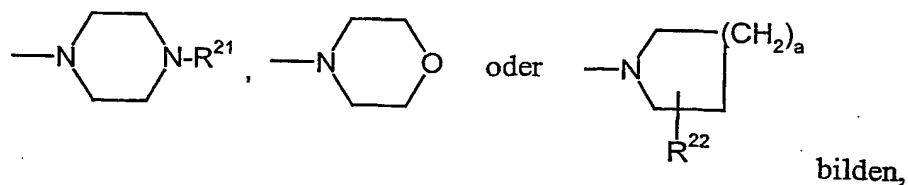
20

R^{19} und R^{20} gleich oder verschiedene sind und Wasserstoff, Phenyl
oder (C_1-C_4) -Alkyl bedeuten

oder

25

R^{17} und R^{18} gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind,
einen heterocyclischen Ring der Formeln



worin

5

R²¹ Wasserstoff oder (C₁-C₄)-Alkyl bedeutet,

a entweder 1 oder 2 bedeutet,

10

R²² Hydroxy oder (C₁-C₄)-Alkyl bedeutet, das gegebenenfalls durch Hydroxy substituiert ist,

oder

R¹⁷ und/oder R¹⁸ Phenyl bedeuten, das gegebenenfalls durch Chlor, Trifluorethyl oder durch -SCF₃ substituiert ist

15

oder

R¹⁷ Wasserstoff bedeutet und

20

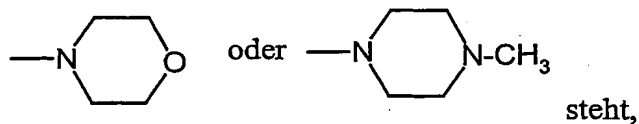
R¹⁸ einen Rest der Formel -SO₂-R²³ bedeutet,

worin

25

R²³ (C₁-C₄)-Alkyl oder Phenyl bedeutet, das gegebenenfalls durch Halogen substituiert ist,

oder für einen Rest der Formeln



oder

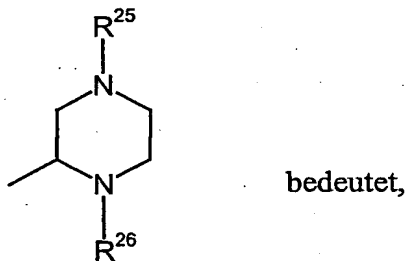
5 R^4 für einen Rest der Formel

-NH-CO- R^{24} steht,

worin

10

R^{24} einen Rest der Formel



15

worin

R^{25} und R^{26} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, (C₁-C₄)-Alkyl oder (C₁-C₄)-Alkoxy-carbonyl bedeuten,

20

oder

R^{24} (C₁-C₄)-Alkyl bedeutet, das gegebenenfalls durch Phenyl substituiert ist, das seinerseits durch Hydroxy oder (C₁-C₄)-Alkoxy substituiert sein kann oder

25

(C₁-C₄)-Alkyl gegebenenfalls durch einen Rest der Formel
 -(SO₂)_b-R²⁷ substituiert ist,

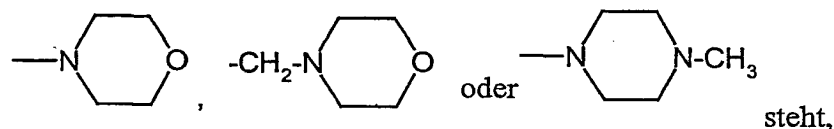
worin

5

b entweder 0 oder 1 ist und

R²⁷ für einen Rest der Formeln

10



oder

15

R⁴ für (C₁-C₁₁)-Alkyl steht, das gegebenenfalls bis zu 3-fach, gleich oder
 verschieden, durch Hydroxy, Azid, Phenyl oder durch Reste der Formeln
 -NR²⁸R²⁹, -O-CO-R³⁰ oder -P(O){O-[(C₁-C₆)-Alkyl]}₂ substituiert ist,

worin

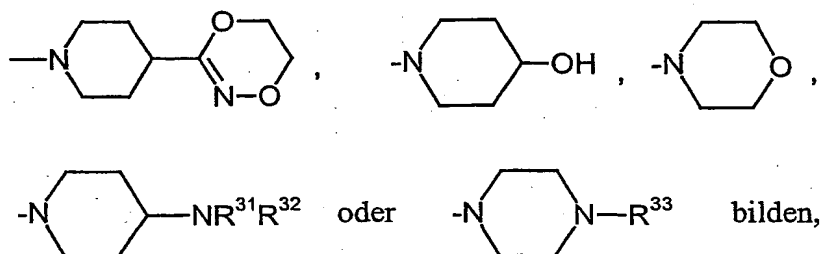
20

R²⁸ und R²⁹ gleich oder verschieden sind, Wasserstoff, Phenyl oder (C₁-C₄)-
 Alkyl bedeuten, das gegebenenfalls durch Hydroxy, (C₁-C₄)-Alkoxy
 oder Phenyl substituiert ist,

oder

25

R²⁸ und R²⁹ gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind,
 einen heterocyclischen Ring der Formeln



worin

5 R^{31} und R^{32} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder (C₁-C₄)-Alkyl bedeuten

10 R^{33} (C₁-C₄)-Alkyl, Benzyl, (C₁-C₄)-Alkoxycarbonyl, (C₁-C₄)-Alkylcarbonyl, Carboxyl, Pyridyl, Pyrimidyl oder Phenyl bedeutet, das gegebenenfalls durch (C₁-C₄)-Alkoxy substituiert ist,

und

15 R^{30} (C₁-C₆)-Alkyl bedeutet,

oder

20 (C₁-C₁₁)-Alkyl gegebenenfalls durch Triazolyl substituiert ist, das seinerseits bis zu 2-fach, gleich oder verschieden, durch Halogen, Phenyl, Tetrahydrofuranyl, Tetrahydropyranyl, (C₁-C₄)-Alkoxycarbonyl, Aminocarbonyl oder durch (C₁-C₄)-Alkyl substituiert sein kann, wobei letzteres gegebenenfalls durch Hydroxy, (C₁-C₄)-Alkoxy oder durch einen Rest der Formeln $NR^{34}R^{35}$ oder $-O-CO-R^{36}$ substituiert sein kann,

25

worin

R³⁴ und R³⁵ gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder (C₁-C₄)-Alkyl bedeuten,

R³⁶ (C₁-C₄)-Alkyl bedeutet,

5

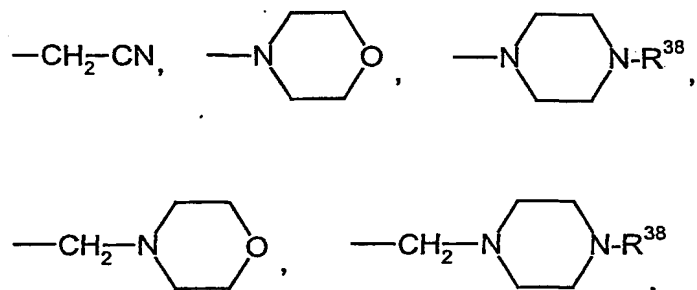
oder

R⁴ für einen Rest der Formel -CO-R³⁷ steht,

10

worin

R³⁷ für einen Rest der Formeln



15

-(CH₂)_c-NR³⁹R⁴⁰ oder -CH₂-P(O)(OR⁴¹)(OR⁴²) steht,

worin

20

R³⁸ Wasserstoff oder (C₁-C₄)-Alkyl bedeutet,

c entweder 0 oder 1 bedeutet,

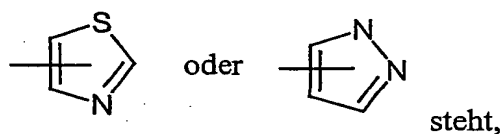
R³⁹ und R⁴⁰ gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder (C₁-C₄)-Alkyl bedeuten, das gegebenenfalls durch Hydroxy substituiert ist,

25

R^{41} und R^{42} gleich oder verschieden sind und (C_1-C_4) -Alkyl bedeuten,

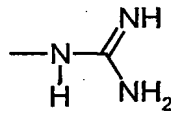
5 oder

R^4 für einen Rest der Formel



10 der, im Falle des Pyrazols, auch über die N-Funktion, gegebenenfalls insgesamt bis zu 3-fach, gleich oder verschieden, durch Chlor, Trifluormethyl oder durch Phenyl substituiert ist, das seinerseits ein- oder mehrfach durch Chlor oder Trifluormethyl substituiert sein kann,

15 und/oder gegebenenfalls durch Cyclopentyl, Cyclohexyl, Pyrrol oder durch (C_1-C_{12}) -Alkyl substituiert ist, das seinerseits durch Cyano, Trifluormethyl, (C_1-C_4) -Alkoxycarbonyl, (C_1-C_4) -Alkoxy, Amino oder durch Phenyl oder Nitro-substituiertes Phenyl substituiert sein kann,

20 und/oder gegebenenfalls durch $-NR^{43}R^{44}$, $-NH-CO-CO-R^{45}$, $-NH-CO-R^{46}$, $-NH-CO-CH_2-R^{47}$, $-CO-R^{48}$ oder
 
 substituiert sein kann,

worin

25 R^{43} und R^{44} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Benzyl, (C_1-C_4) -Alkyl oder Phenyl bedeuten, das gegebenenfalls durch Halogen oder Trifluormethyl substituiert ist,

R⁴⁵ (C₁-C₅)-Alkoxy bedeutet,

R⁴⁶ (C₁-C₅)-Alkyl oder Phenyl bedeutet,

5 R⁴⁷ Hydroxy, (C₁-C₄)-Alkoxy oder einen Rest der Formel -O-CO-R⁴⁹ bedeutet,

worin

10 R⁴⁹ (C₁-C₃)-Alkyl bedeutet

R⁴⁸ einen Rest der Formel -CH₂-CN oder Phenyl bedeutet, das gegebenenfalls durch Chlor, Trifluormethyl oder (C₁-C₄)-Alkoxy substituiert ist,

15

und ihre Tautomeren sowie deren pharmazeutisch verträgliche Salze, Hydrate und Prodrugs.

20 Besonders bevorzugt sind erfindungsgemäße Verbindungen der allgemeinen Formel (I),

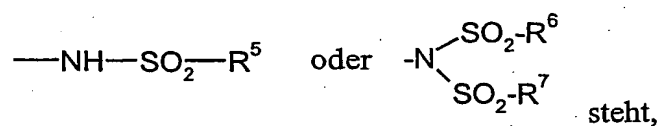
in welcher

25 R¹ für (C₁-C₄)-Alkyl steht,

R² für Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cycloheptyl oder (C₁-C₁₀)-Alkyl steht,

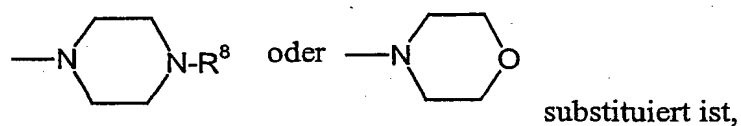
R³ für (C₁-C₄)-Alkyl steht,

30 R⁴ für einen Rest der Formeln



worin

- 5 R^5 , R^6 und R^7 gleich oder verschieden sind und Vinyl oder $(\text{C}_1\text{—C}_4)$ -Alkyl bedeuten, das gegebenenfalls bis zu 3-fach, gleich oder verschieden, durch Trifluormethyl, Chlor, $(\text{C}_1\text{—C}_4)$ -Alkoxy oder durch Reste der Formeln



10

worin

R^8 Wasserstoff, Methyl oder Ethyl bedeutet,

15

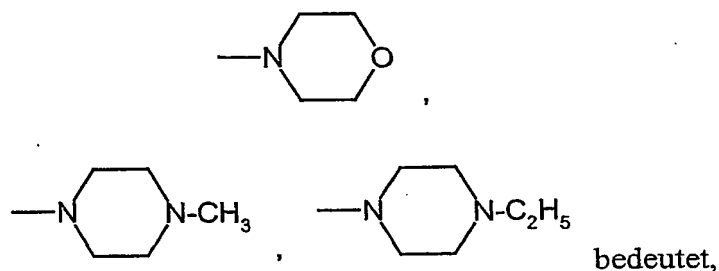
oder

R^5 , R^6 und/oder R^7 Phenyl bedeuten, das gegebenenfalls bis zu 3-fach, gleich oder verschieden, durch Halogen, Cyano, $(\text{C}_1\text{—C}_4)$ -Alkyl oder $(\text{C}_1\text{—C}_4)$ -Alkoxy substituiert ist

20

oder

R^5 einen Rest der Formeln



bedeutet,

der gegebenenfalls bis zu 2-fach, gleich oder verschieden, durch Chlor oder (C₁-C₄)-Alkyl substituiert sein kann

5

oder

R⁵ einen Rest der Formel -NR⁹R¹⁰ bedeutet,

10

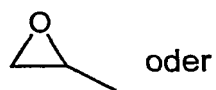
worin

R⁹ und R¹⁰ gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, (C₁-C₄)-Alkyl oder Phenyl bedeuten,

15

oder

R⁴ für Carboxyl oder für einen Rest der Formeln



oder

20

-CO-R¹³ oder -O-R¹⁴ steht,

worin

R¹³ (C₁-C₄)-Alkyl bedeutet,

25

R¹⁴ (C₁-C₄)-Alkyl bedeutet, das gegebenenfalls bis zu 3-fach, gleich oder verschieden, durch Hydroxy oder durch einen Rest der Formel -NR¹⁵R¹⁶ substituiert ist,

5 worin

R¹⁵ und R¹⁶ gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder (C₁-C₄)-Alkyl, das seinerseits durch Phenyl substituiert sein kann, bedeuten,

10 oder

R⁴ für einen Rest der Formel -NH-CO-NR¹⁷R¹⁸ steht,

worin

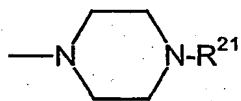
15

R¹⁷ und R¹⁸ gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder (C₁-C₄)-Alkyl bedeuten, das gegebenenfalls durch Hydroxy substituiert ist,

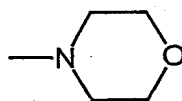
oder

20

R¹⁷ und R¹⁸ gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen heterocyclischen Ring der Formeln



oder



bilden,

25

worin

R²¹ Wasserstoff oder (C₁-C₄)-Alkyl bedeutet,

30

oder

R¹⁷ und/oder R¹⁸ Phenyl bedeuten, das gegebenenfalls durch Chlor, Trifluorethyl oder durch -SCF₃ substituiert ist

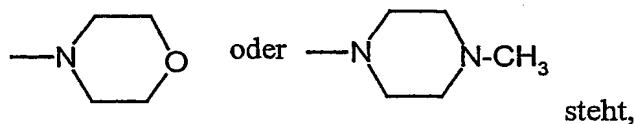
5 oder

R¹⁷ Wasserstoff bedeutet und

10 R¹⁸ einen Rest der Formel -SO₂-R²³ bedeutet,
worin

R²³ (C₁-C₄)-Alkyl oder Phenyl bedeutet, das gegebenenfalls durch Halogen substituiert ist,

15 oder für einen Rest der Formeln



20 oder

R⁴ für einen Rest der Formel

25 -NH-CO-R²⁴ steht,

worin

30 R²⁴ (C₁-C₄)-Alkyl bedeutet, das gegebenenfalls durch Phenyl substituiert ist, das seinerseits durch Hydroxy oder (C₁-C₄)-Alkoxy substituiert sein kann oder

(C₁-C₄)-Alkyl gegebenenfalls durch einen Rest der Formel
-(SO₂)_b-R²⁷ substituiert ist,

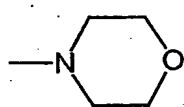
5

worin

b entweder 0 oder 1 ist und

R²⁷ für einen Rest der Formeln

10



oder



steht,

oder

15

R⁴ für (C₁-C₆)-Alkyl steht, das gegebenenfalls bis zu 3-fach, gleich oder verschieden, durch Hydroxy, Phenyl oder durch Reste der Formeln -NR²⁸R²⁹ oder -O-CO-R³⁰ substituiert ist,

worin

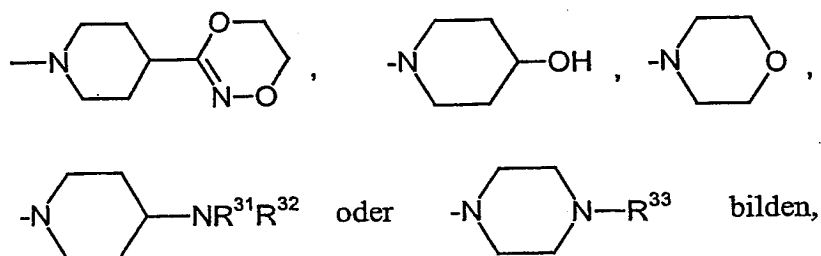
20

R²⁸ und R²⁹ gleich oder verschieden sind, Wasserstoff, Phenyl oder (C₁-C₄)-Alkyl bedeuten, das gegebenenfalls durch Hydroxy, (C₁-C₄)-Alkoxy oder Phenyl substituiert ist,

25

oder

R²⁸ und R²⁹ gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen heterocyclischen Ring der Formeln



worin

5

R^{31} und R^{32} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder (C₁-C₄)-Alkyl bedeuten

10

R^{33} (C₁-C₄)-Alkyl, Benzyl, (C₁-C₄)-Alkoxy-carbonyl, (C₁-C₄)-Alkyl-carbonyl, Carboxyl, Pyridyl, Pyrimidyl oder Phenyl bedeutet, das gegebenenfalls durch (C₁-C₄)-Alkoxy substituiert ist,

und

15

R^{30} (C₁-C₆)-Alkyl bedeutet,

oder

20

(C₁-C₆)-Alkyl gegebenenfalls durch Triazolyl substituiert ist, das seinerseits bis zu 2-fach, gleich oder verschieden, durch (C₁-C₄)-Alkyl substituiert sein kann, wobei letzteres gegebenenfalls durch Hydroxy oder (C₁-C₄)-Alkoxy substituiert sein kann,

worin

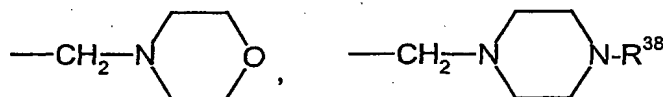
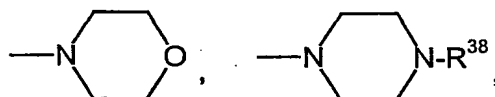
25

oder

R⁴ für einen Rest der Formel $-\text{CO}-\text{R}^{37}$ steht,

worin

5 R³⁷ für einen Rest der Formeln



oder $-(\text{CH}_2)_c-\text{NR}^{39}\text{R}^{40}$ steht,

10

worin

R³⁸ Wasserstoff oder (C₁-C₄)-Alkyl bedeutet,

15

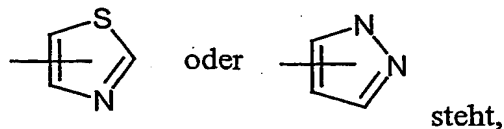
c entweder 0 oder 1 bedeutet,

R³⁹ und R⁴⁰ gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder (C₁-C₄)-Alkyl bedeuten, das gegebenenfalls durch Hydroxy substituiert ist,

20

oder

R⁴ für einen Rest der Formel



25

der, im Falle des Pyrazols, auch über die N-Funktion, gegebenenfalls insgesamt bis zu 3-fach, gleich oder verschieden, durch Trifluormethyl oder durch Phenyl substituiert ist, das seinerseits ein- oder mehrfach durch Chlor oder Trifluormethyl substituiert sein kann,

5

und/oder gegebenenfalls durch Cyclopentyl, Cyclohexyl oder durch (C₁-C₆)-Alkyl substituiert ist, das seinerseits durch (C₁-C₄)-Alkoxy, Amino oder durch Phenyl substituiert sein kann,

10

und/oder gegebenenfalls durch -NR⁴³R⁴⁴, -NH-CO-R⁴⁶, -NH-CO-CH₂-R⁴⁷ oder -CO-R⁴⁸ substituiert sein kann,

worin

15

R⁴³ und R⁴⁴ gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Benzyl, (C₁-C₄)-Alkyl oder Phenyl bedeuten, das gegebenenfalls durch Halogen oder Trifluormethyl substituiert ist,

R⁴⁶ (C₁-C₄)-Alkyl oder Phenyl bedeutet,

20

R⁴⁷ Hydroxy oder (C₁-C₄)-Alkoxy bedeutet,

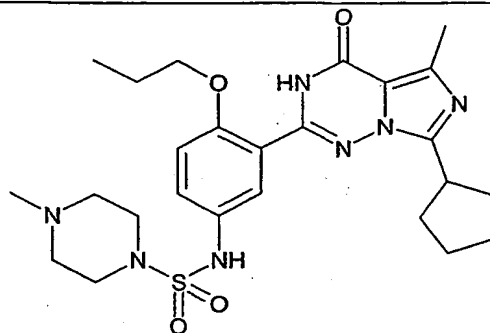
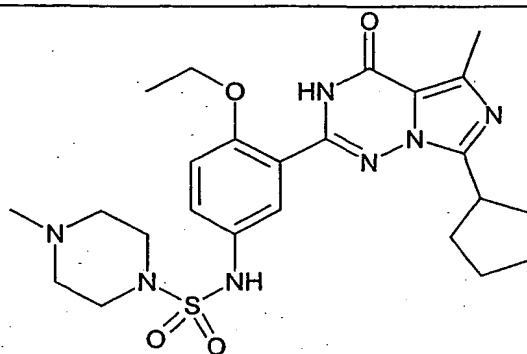
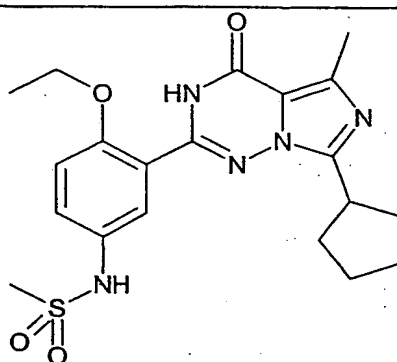
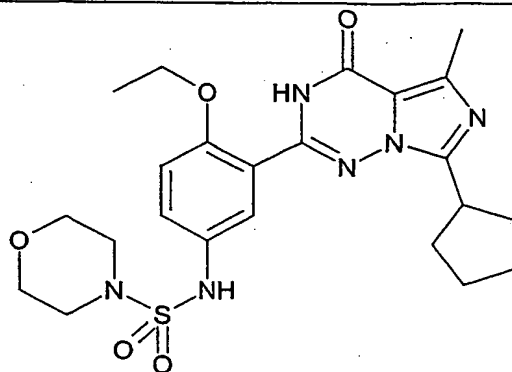
R⁴⁸ Phenyl bedeutet, das gegebenenfalls durch Chlor, Trifluormethyl oder (C₁-C₄)-Alkoxy substituiert ist,

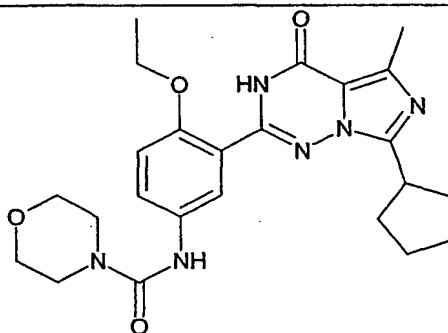
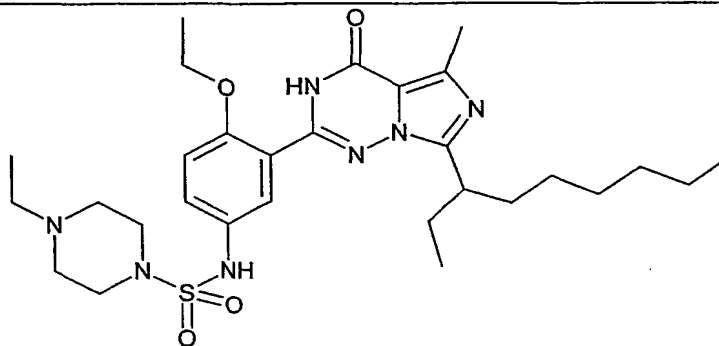
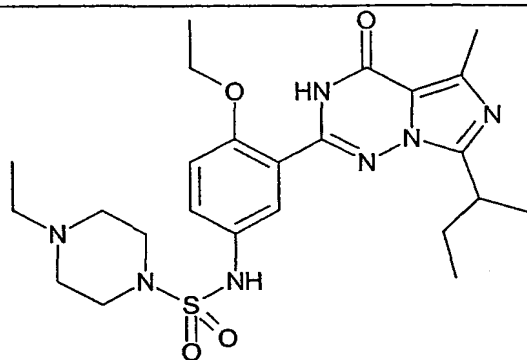
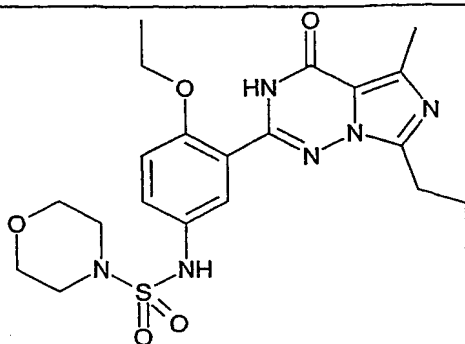
25

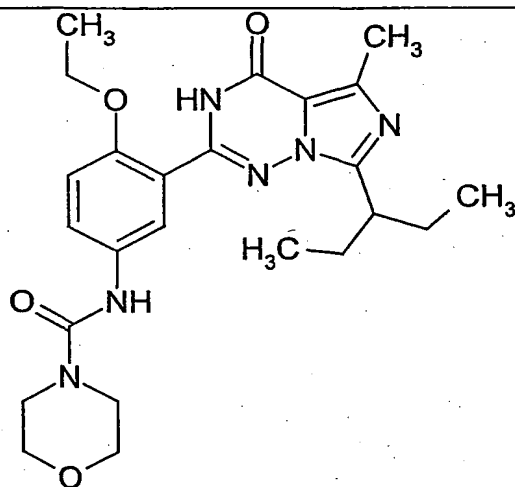
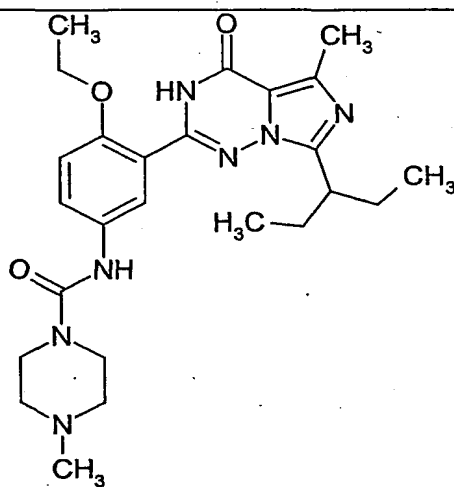
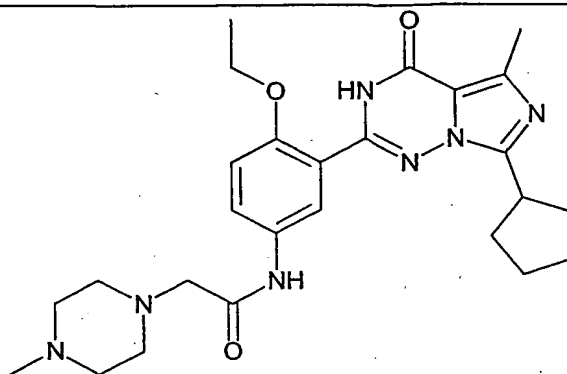
und ihre Tautomeren sowie deren pharmazeutisch verträgliche Salze, Hydrate und Prodrugs.

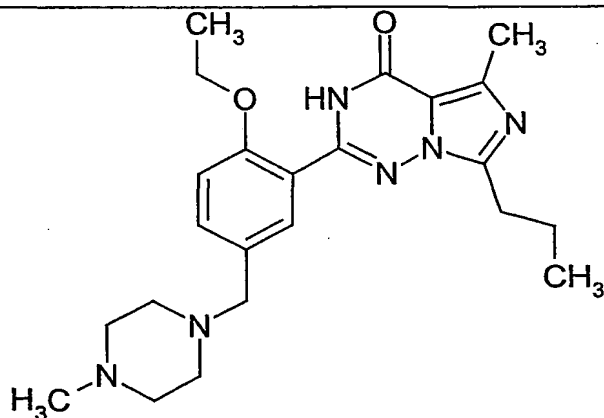
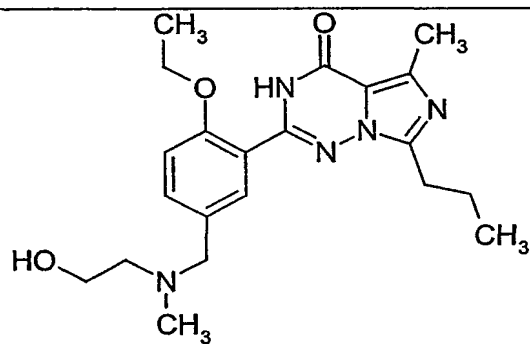
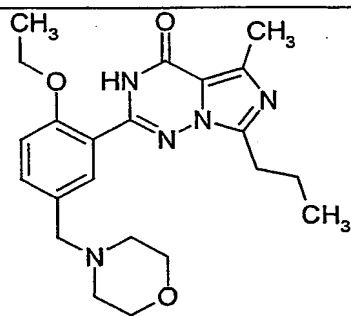
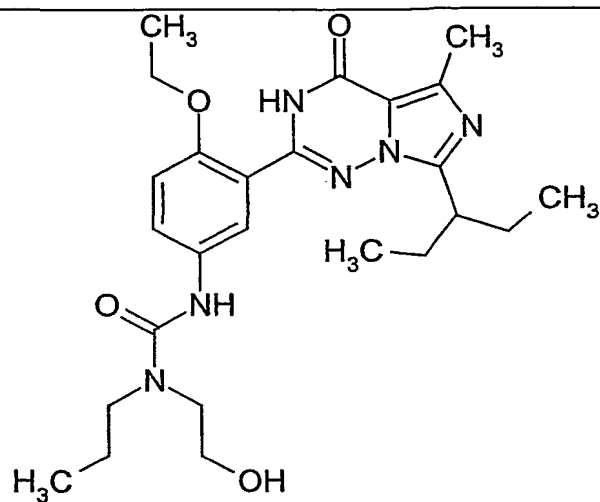
Ganz besonders bevorzugt sind die erfindungsgemäßen Verbindungen mit den folgenden Strukturen:

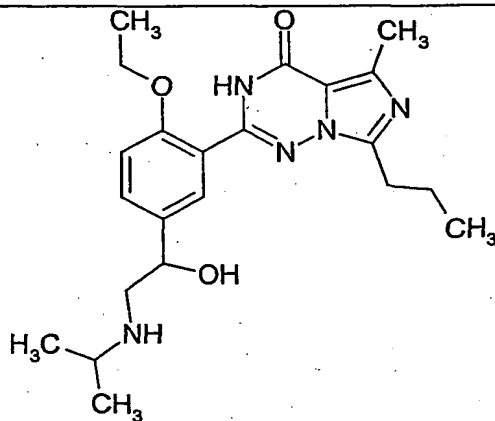
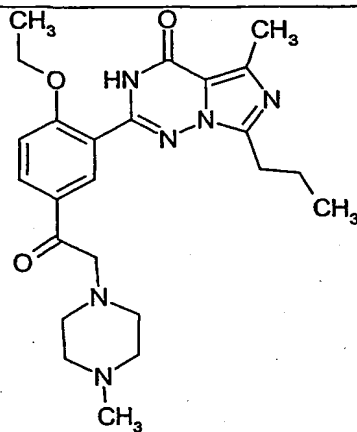
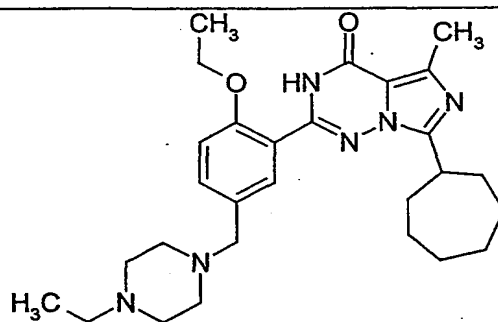
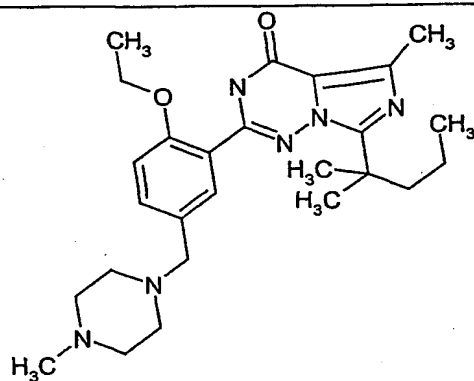
30

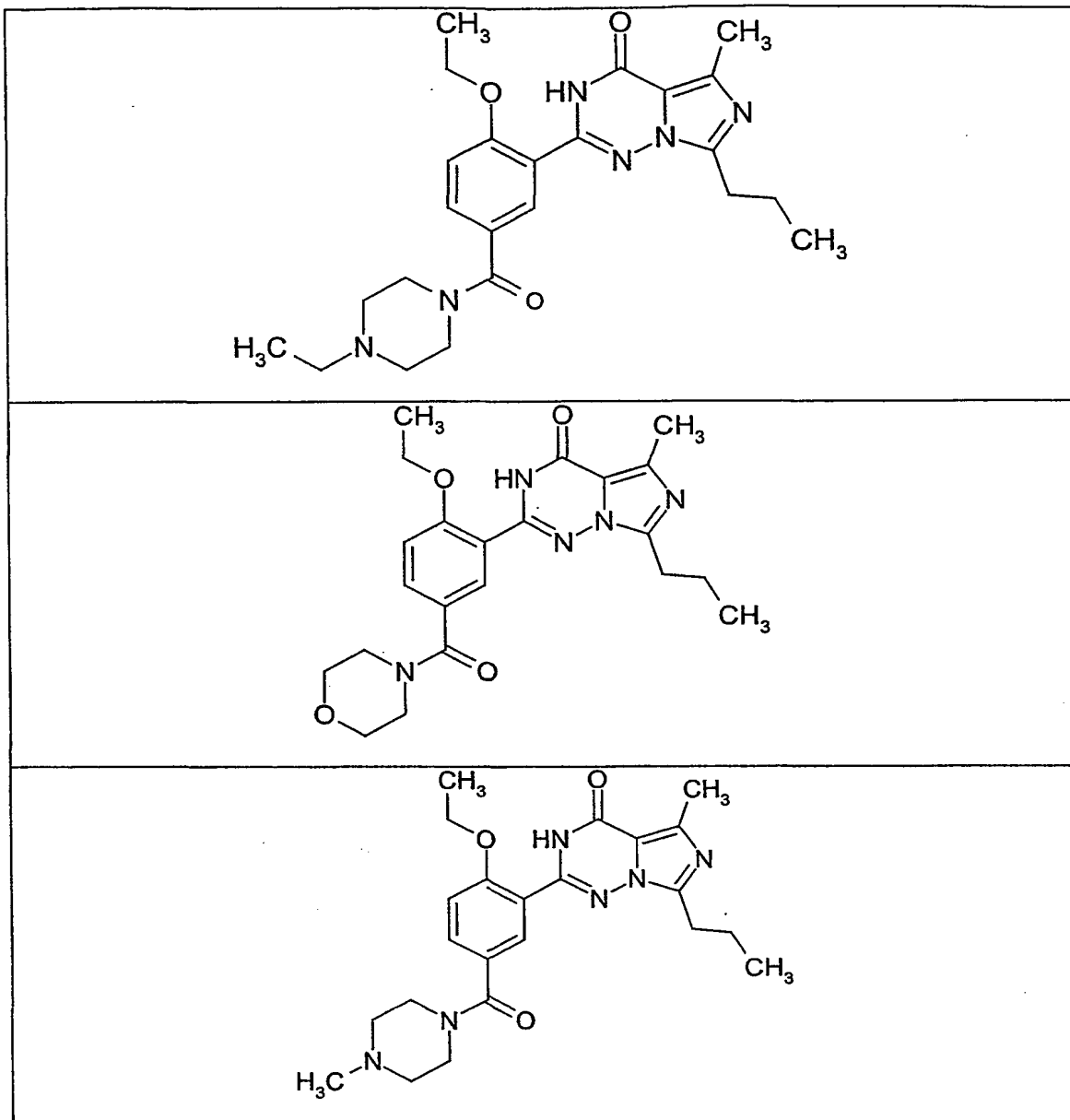








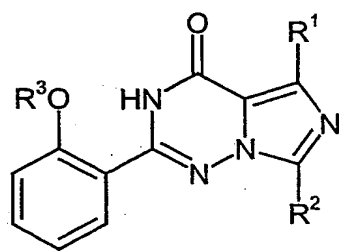




und ihre Tautomerer sowie deren pharmazeutisch verträgliche Salze, Hydrate und Prodrugs.

- 5 Die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel (I) können hergestellt werden, indem man

[A] im Fall, dass R⁴ für einen wie zuvor definierten, über ein Stickstoffatom gebundenen Rest steht, Verbindungen der allgemeinen Formel (II)

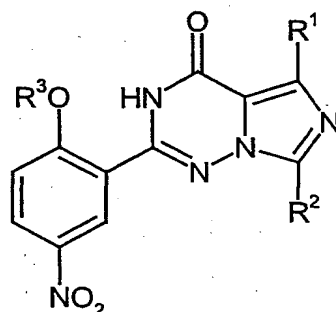


(II),

in welcher

5 R¹, R² und R³ die oben angegebene Bedeutung haben,

zunächst durch Umsetzung mit HNO₃/CF₃CO₂H in die Verbindungen der allgemeinen Formel (III)



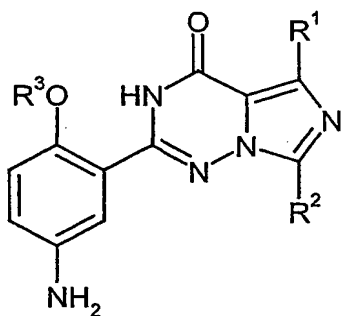
(III),

10 in welcher

R¹, R² und R³ die oben angegebene Bedeutung haben,

15 überführt,

in einem nächsten Schritt mit H₂/Pd-C zu den Aminen der allgemeinen Formel (IV)



(IV),

in welcher

R^1 , R^2 und R^3 die oben angegebene Bedeutung haben,

5

reduziert

und

10 abschließend mit Verbindungen der allgemeinen Formel (V)

A – D (V),

worin

15 für den Fall, dass

A für die oben unter R^4 aufgeführten Reste R^5 , R^6 oder R^7 steht,

D für den Rest $-\text{SO}_2\text{Cl}$ steht

20

und für den Fall, dass

A für den oben unter R^4 aufgeführten Rest R^{24} steht,

25 D für den Rest $-\text{CO}-\text{Cl}$ steht

und für den Fall, dass

A für die oben unter R^4 aufgeführten Reste R^{17} oder R^{18} steht,

5 D für die Reste $-\text{NH}-\text{CO}-\text{Cl}$, $-\text{N}=\text{C}=\text{O}$ oder $-\text{SO}_2-\text{N}=\text{C}=\text{O}$ steht,

in inerten Lösemitteln, gegebenenfalls in Anwesenheit einer Base und/oder eines Hilfsmittels umgesetzt,

10 oder

[B] im Fall, dass R^4 für einen wie zuvor definierten, über $-\text{NH}-\text{CO}$ gebundenen Rest steht, alternativ Verbindungen der allgemeinen Formel (IV) zunächst mit einem bifunktionellen Spacer B und anschließend mit Verbindungen der allgemeinen Formel (VI)



worin

20 für den Fall, dass

B einen Rest der Formel $\text{Cl}-\text{CH}_2-\text{CO}-\text{Cl}$ darstellt,

R^{49} und R^{50} gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, den oben
25 angegebenen Bedeutungsumfang von R^{27} umfassen

und für den Fall, dass

B einen Rest der Formel $\text{Cl}-\text{CO}-\text{OCCl}_3$ darstellt,

30

R^{49} und R^{50} den oben angegebenen Bedeutungsumfang von R^{17} und R^{18} umfassen

und für den Fall, dass

B einen Rest der Formel $\text{ClSO}_2\text{-N=C=O}$ darstellt,

5

R^{49} und R^{50} gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, den oben angegebenen Bedeutungsumfang von R^{23} umfassen,

gegebenenfalls in einem inerten Lösemitteln umgesetzt,

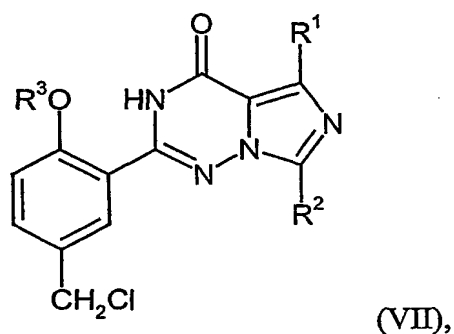
10

oder

[C] im Fall, dass R^4 für einen wie zuvor definierten, über ein Kohlenstoffatom gebundenen Rest steht, Verbindungen der allgemeinen Formel (II) zunächst durch

15

Umsetzung mit Formaldehyd/HCl in die Verbindungen der allgemeinen Formel (VII)



in welcher

20

R^1 , R^2 und R^3 die oben angegebene Bedeutung haben,

überführt

und abschließend nach für den Fachmann geläufigen Methoden

25

- mit Aminen zu den entsprechenden Benzylaminen,

- mit Phoshten zu den entsprechenden Phosphonaten,
- mit Azid und anschließend Alkinen zu den entsprechenden Triazolen

5

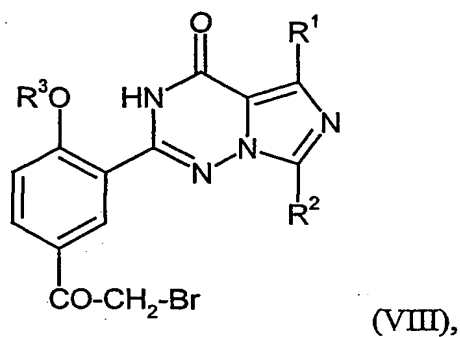
umsetzt,

oder

- 10 [D] im Fall, dass R^4 für einen wie zuvor definierten, über $-CO-$ gebundenen Rest oder für einen der oben aufgeführten Heterocyclen steht,

zunächst die Verbindungen der allgemeinen Formel (II) durch Umsetzung mit $Br-CH_2-CO-Br$ in Anwesenheit von $AlCl_3$ in die Verbindungen der allgemeinen Formel (VIII)

15



in welcher

- 20 R^1 , R^2 und R^3 die oben angegebene Bedeutung haben,

überführt

und abschließend nach für den Fachmann geläufigen Methoden

25

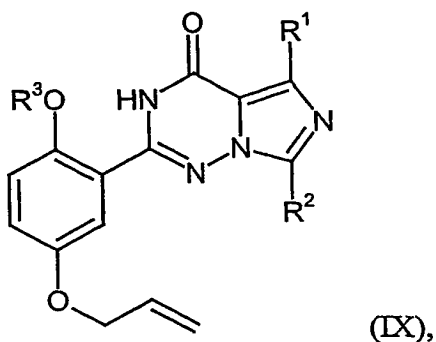
- mit SmI_2 zu den entsprechenden Acetophenonen,

- mit Br_2/NaOH zu Carbonsäuren und anschließend Aminen zu den entsprechenden Amiden,
- 5 • mit $\text{NaBH}_4/\text{NaOH}$ zu Epoxiden und anschließend Aminen zu den entsprechenden α -Hydroxyaminen,
- mit KCN und anschließend Hydrazinen zu den entsprechenden Aminopyrazolen,
- 10 • mit Thioharnstoffen zu den entsprechenden 2-Aminothiazolen,
- mit Thioamiden zu den entsprechenden Thiazolen
- mit Phosphiten zu den entsprechenden β -Ketophosphonaten,
- 15 • mit Aminen zu den entsprechenden α -Aminoketonen

umsetzt

20 oder

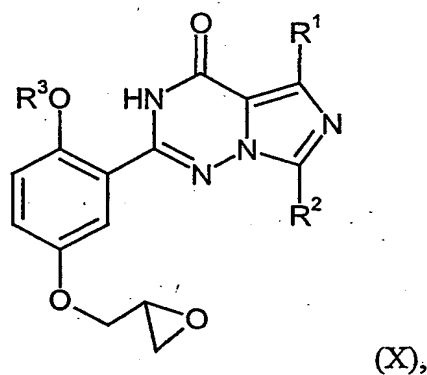
[E] im Fall, dass R^4 für einen wie zuvor definierten, über ein Sauerstoffatom gebundenen Rest steht, Verbindungen der allgemeinen Formel (IX)



25 in welcher

R^1 , R^2 und R^3 die oben angegebene Bedeutung haben,

zunächst durch Umsetzung mit meta-Chlorperbenzoesäure (m-CPBA) in die Verbindungen der allgemeinen Formel (X)



in welcher

R^1 , R^2 und R^3 die oben angegebene Bedeutung haben,

überführt

und abschließend mit den entsprechenden Aminen der allgemeinen Formel (XI)



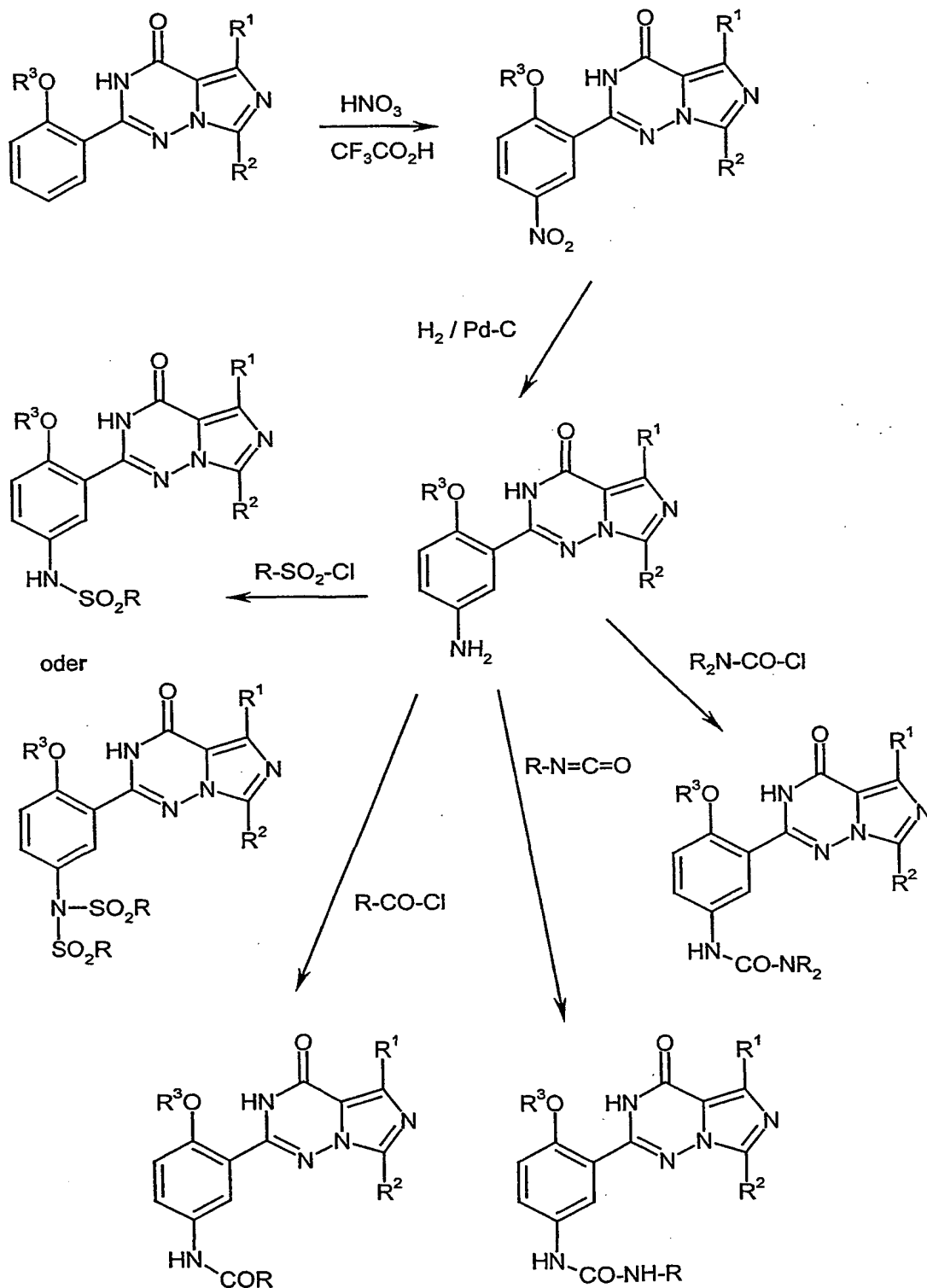
in welcher

R^{15} und R^{16} die oben angegebene Bedeutung haben,

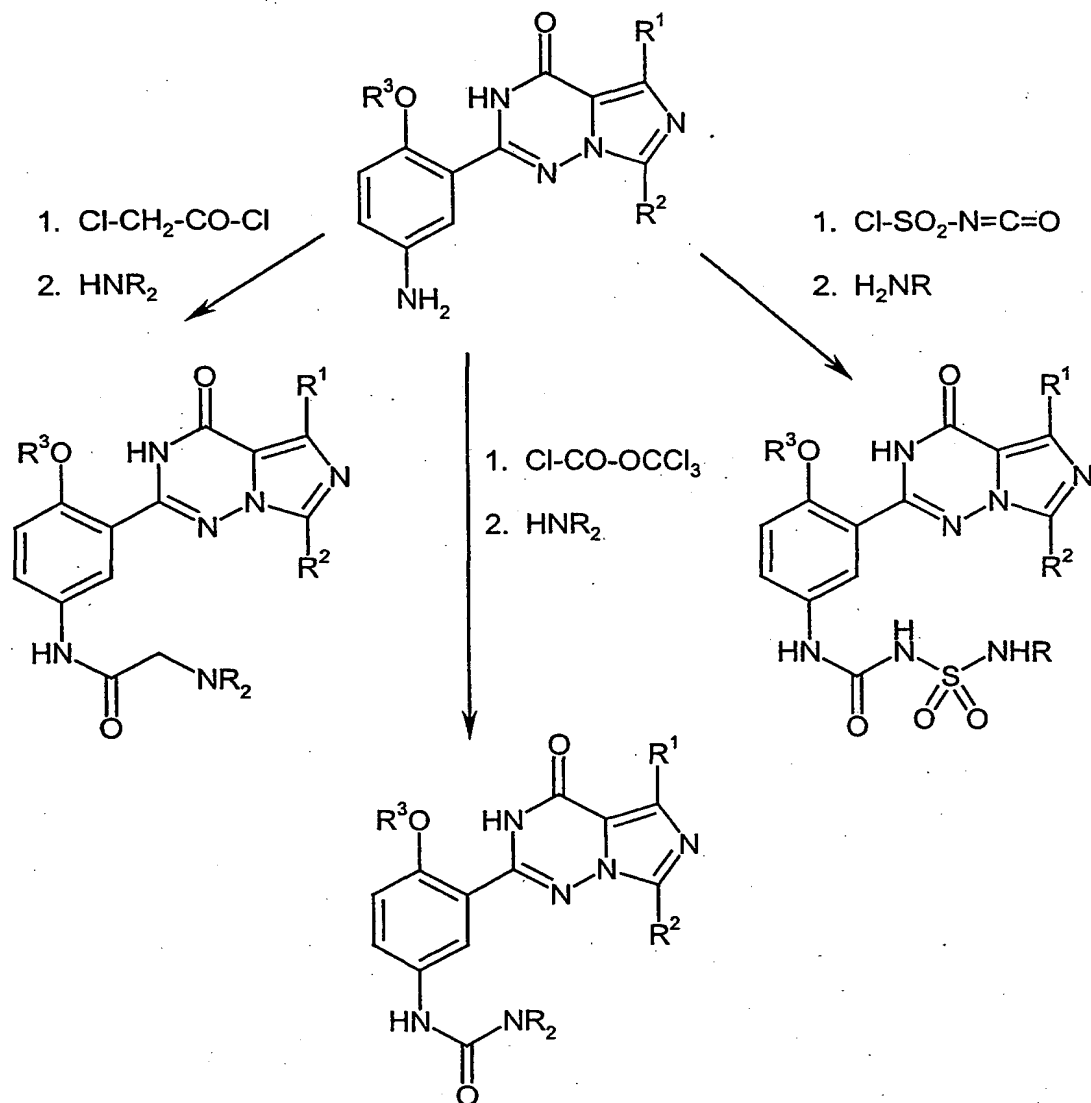
umsetzt.

Die erfindungsgemäßen Verfahren können durch folgende Formelschemata beispielhaft erläutert werden:

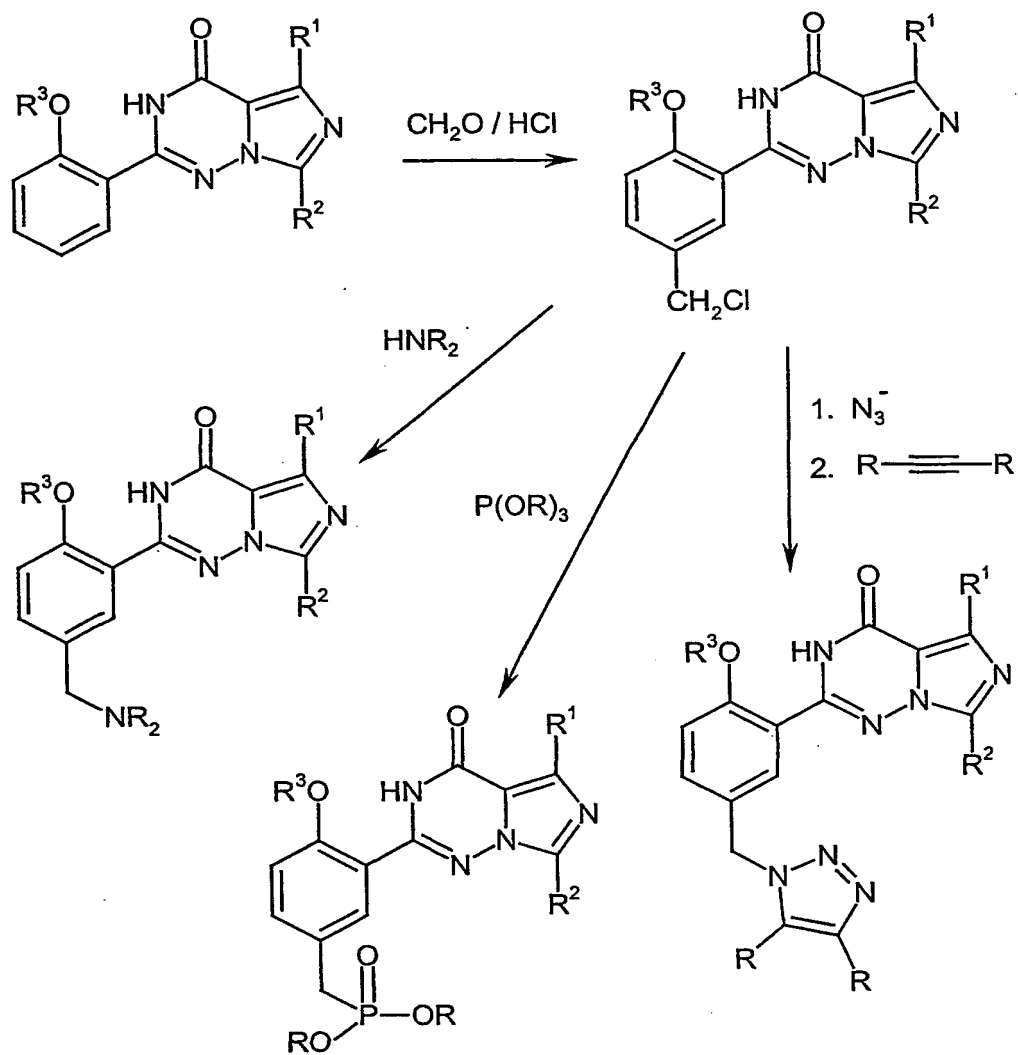
[A]



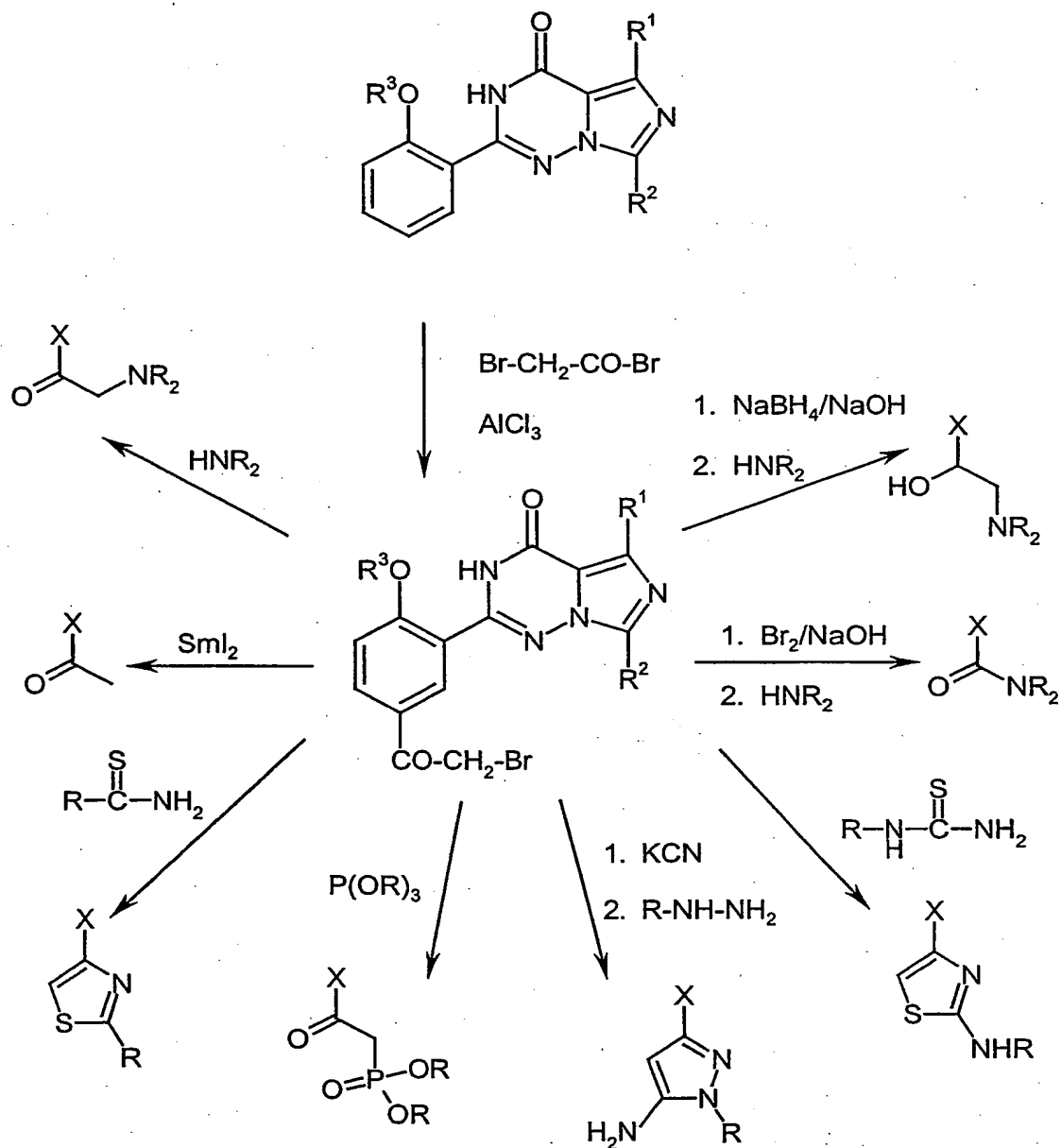
[B]



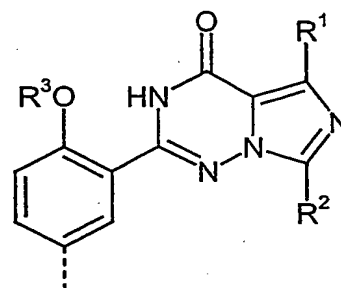
[C]



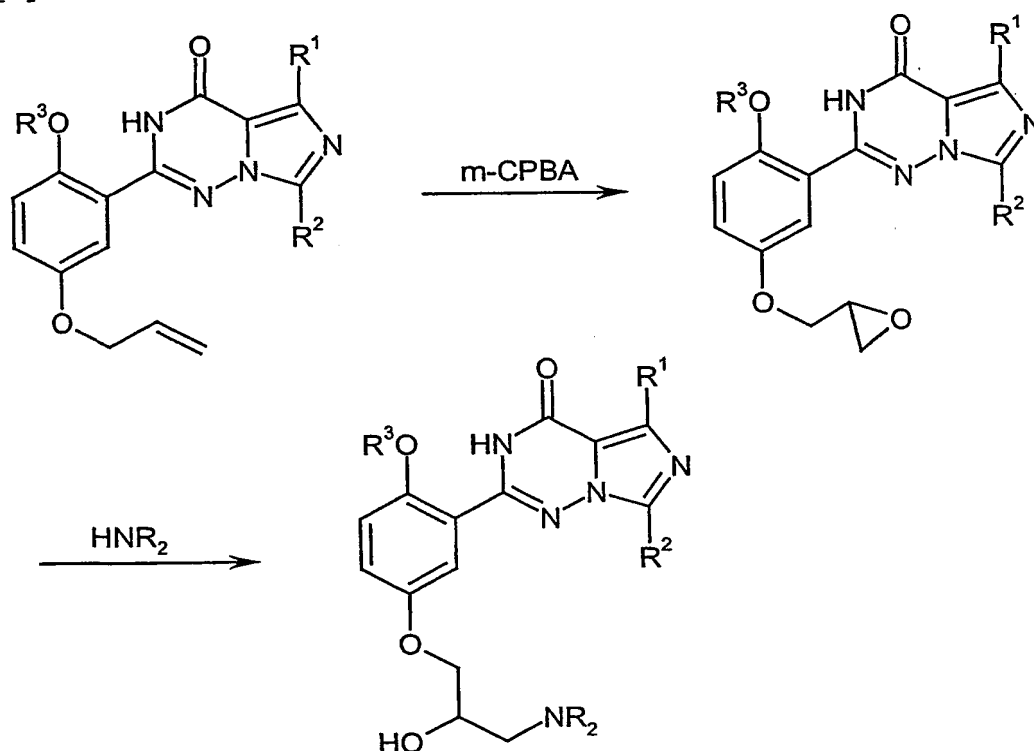
[D]



X =



[E]



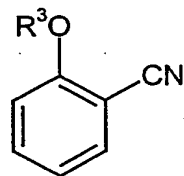
Als Lösemittel für die einzelnen Schritte eignen sich die üblichen organischen
 5 Lösemittel, die sich unter den Reaktionsbedingungen nicht verändern. Hierzu gehören
 bevorzugt Ether wie Diethylether, Dioxan, Tetrahydrofuran, Glykoldimethylether, oder
 Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Toluol, Xylol, Hexan, Cyclohexan oder Erdöl-
 fraktionen, oder Halogenkohlenwasserstoffe wie Dichlormethan, Trichlormethan, Tetra-
 10 chlormethan, Dichlorethan, Trichlorethylen oder Chlorbenzol, oder Essigester, Dime-
 thylformamid, Hexamethylphosphorsäuretriamid, Acetonitril, Aceton, Dimethoxyethan
 oder Pyridin. Ebenso ist es möglich, Gemische der genannten Lösemittel zu ver-
 wenden.

Die Reaktionstemperaturen können im allgemeinen in einem größeren Bereich
 15 variieren. Im allgemeinen arbeitet man in einem Bereich von -20°C bis 200°C ,
 bevorzugt von 0°C bis 70°C .

Die erfindungsgemäßen Verfahrensschritte werden im allgemeinen bei Normaldruck durchgeführt. Es ist aber auch möglich, bei Überdruck oder bei Unterdruck durchzuführen (z. B. in einem Bereich von 0,5 bis 5 bar).

- 5 Die Umsetzungen können beispielsweise in einem Temperaturbereich von 0°C bis Raumtemperatur und bei Normaldruck erfolgen.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel (II) können hergestellt werden, indem man Verbindungen der allgemeinen Formel (XII)



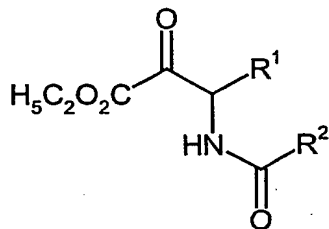
(XII),

10

in welcher

R³ die oben angegebene Bedeutung hat,

- 15 durch Umsetzung der Nitrilgruppe in die entsprechenden Amidine überführt, diese zunächst mit Hydrazin und dann mit Verbindungen der allgemeinen Formel (XIII)

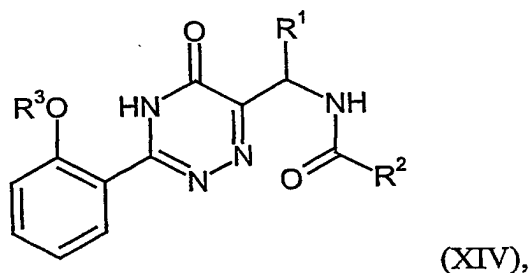


(XIII),

in welcher

- 20 R¹ und R² die oben angegebene Bedeutung haben,

zu Verbindungen der allgemeinen Formel (XIV)



in welcher

R¹, R² und R³ die oben angegebene Bedeutung haben,

5

umsetzt und diese anschließend durch Einwirkung von POCl₃ zu Verbindungen der allgemeinen Formel (II) cyclisiert. Für Einzelheiten dieses Verfahrens kann verwiesen werden auf die WO-A-99/24433, deren voller Inhalt hiermit durch Bezug eingeschlossen ist.

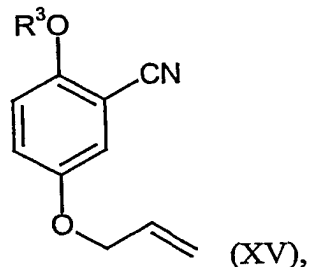
10

Die Verbindungen der allgemeinen Formeln (III), (IV), (VII), (VIII) und (X) sind größtenteils neu und können wie oben beschrieben hergestellt werden.

15

Die Verbindungen der allgemeinen Formeln (V), (VI), (XI), (XII), (XIII) und (XIV) sind an sich bekannt oder nach üblichen Methoden herstellbar.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel (IX) sind teilweise neu und können hergestellt werden, indem man Verbindungen der allgemeinen Formel (XV)



20

in welcher

R³ die oben angegebene Bedeutung hat,

durch Umsetzung der Nitrilgruppe in die entsprechenden Amidine überführt, diese mit Hydrazin und anschließend mit Verbindungen der allgemeinen Formel (XII) umgesetzt und abschließend mit POCl_3 zu den entsprechenden Verbindungen der allgemeinen Formel (IX) cyclisiert.

5

Die Verbindungen der allgemeinen Formel (XV) sind an sich bekannt oder nach üblichen Methoden herstellbar.

10

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel (I) zeigen ein nicht vorhersehbares, wertvolles pharmakologisches Wirkspektrum.

15

Sie inhibieren entweder eine oder mehrere der cGMP-metabolisierenden Phosphodiesterasen (PDE I, PDE II und PDE V). Dies führt zu einem Anstieg von cGMP. Die differenzierte Expression der Phosphodiesterasen in verschiedenen Zellen, Geweben und Organen ebenso wie die differenzierte subzelluläre Lokalisation dieser Enzyme, ermöglichen in Verbindung mit den erfindungsgemäßen selektiven Inhibitoren eine selektive Adressierung der verschiedenen von cGMP regulierten Vorgänge.

20

Außerdem verstärken die erfindungsgemäßen Verbindungen die Wirkung von Substanzen, wie beispielsweise EDRF (Endothelium derived relaxing factor), ANP (atrial natriuretic peptide), von Nitrovasodilatoren und allen anderen Substanzen, die auf eine andere Art als Phosphodiesterase-Inhibitoren die cGMP-Konzentration erhöhen.

25

Daher sind die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeine Formel (I) geeignet zur Prophylaxe und/oder Behandlung von Erkrankungen, bei denen ein Anstieg der cGMP-Konzentration heilsam ist, d.h. Erkrankungen, die im Zusammenhang mit cGMP-regulierten Vorgängen stehen (im Englischen meist einfach als 'cGMP-related diseases' bezeichnet). Hierzu zählen kardiovaskuläre Erkrankungen, Erkrankungen des Urogenitalsystems sowie cerebrovaskuläre Erkrankungen.

30

Unter dem Begriff „kardiovaskulären Erkrankungen“ im Sinne der vorliegenden Erfindung fallen Erkrankungen wie beispielsweise Bluthochdruck, neuronale Hypertonie, stabile und instabile Angina, periphere und kardiale Gefäßerkrankungen, Arrhythmien, thromboembolische Erkrankungen und Ischämien wie Myokardinfarkt, Hirnschlag, transitorische und ischämische Attacken, Angina pectoris, periphere Durchblutungsstörungen, Verhinderung von Restenosen nach Thrombolysetherapie, percutaner transluminaler Angioplastie (PTA), percutan transluminaler Koronarangioplastien (PTCA) und Bypass.

Weiterhin können die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeine Formel (I) auch Bedeutung für cerebrovaskuläre Erkrankungen, cerebrale Ischämie, Hirnschlag, Reperfusionsschäden, Hirntrauma, Ödeme oder cerebrale Thrombose haben.

Daneben sind die vorliegenden Verbindungen auch geeignet zur Verbesserung der Wahrnehmung, Konzentrationsleistung, Lernleistung, oder Gedächtnisleistung nach kognitiven Störungen, wie sie insbesondere bei Situationen/Krankheiten/Syndromen auftreten wie „Mild cognitive impairment“, Altersassoziierte Lern- und Gedächtnisstörungen, Altersassoziierte Gedächtnisverluste, Vaskuläre Demenz, Schädel-Hirn-Trauma, Schlaganfall, Demenz, die nach Schlaganfällen auftritt („post stroke dementia“), post-traumatisches Schädel Hirn Trauma, allgemeine Konzentrationsstörungen, Konzentrationsstörungen in Kindern mit Lern- und Gedächtnisproblemen, Alzheimersche Krankheit, Vaskuläre Demenz, Demenz mit Lewy-Körperchen, Demenz mit Degeneration der Frontallappen einschliesslich des Pick's Syndroms, Parkinsonsche Krankheit, Progressive nuclear palsy, Demenz mit corticobasaler Degeneration, Amyolateralsklerose (ALS), Huntingtonsche Krankheit, Multiple Sklerose, Thalamische Degeneration, Creutzfeld-Jacob-Demenz, HIV-Demenz, Schizophrenie mit Demenz oder Korsakoff-Psychose.

Die relaxierende Wirkung auf glatte Muskulatur macht sie geeignet für die Behandlung von Erkrankungen des Urogenitalsystems wie Prostatahypertrophie, Inkontinenz sowie

insbesondere zur Behandlung der erektilen Dysfunktion und der weiblichen sexuellen Dysfunktion.

Aktivität der Phosphodiesterasen (PDE's)

- 5 Die cGMP-stimulierbare PDE II, die cGMP-hemmbar PDE III und die cAMP-spezifische PDE IV wurden entweder aus Schweine- oder Rinderherzmyokard isoliert. Die Ca^{2+} -Calmodulin stimulierbare PDE I wurde aus Schweineaorta, Schweinehirn oder bevorzugt aus Rinderaorta isoliert. Die cGMP spezifische PDE V wurde aus Schweinedünndarm, Schweineaorta, humanen Blutplättchen und bevorzugt aus Rinderaorta
- 10 gewonnen. Die Reinigung erfolgte durch Anionenaustauschchromatographie an MonoQ^R Pharmacia im wesentlichen nach der Methode von M. Hoey and Miles D. Houslay, Biochemical Pharmacology, Vol. 40, 193-202 (1990) und C. Lugman et al. Biochemical Pharmacology Vol. 35 1743-1751 (1986).
- 15 Die Bestimmung der Enzymaktivität erfolgt in einem Testansatz von 100 µl in 20 mM Tris/HCl-Puffer pH 7,5 der 5 mM MgCl_2 , 0,1 mg/ml Rinderserumalbumin und entweder 800 Bq $^3\text{HcAMP}$ oder $^3\text{HcGMP}$ enthält. Die Endkonzentration der entsprechenden Nucleotide ist 10^{-6} mol/l. Die Reaktion wird durch Zugabe des Enzyms
- 20 gestartet, die Enzymmenge ist so bemessen, dass während der Inkubationszeit von 30 min ca. 50% des Substrates umgesetzt werden. Um die cGMP stimulierbare PDE II zu testen, wird als Substrat $^3\text{HcAMP}$ verwendet und dem Ansatz 10^{-6} mol/l nicht markiertes cGMP zugesetzt. Um die Ca^{2+} -Calmodulinabhängige PDE I zu testen, werden dem Reaktionsansatz noch 1 µM CaCl_2 und 0,1 µM Calmodulin zugesetzt. Die
- 25 Reaktion wird durch Zugabe von 100 µl Acetonitril, das 1 mM cAMP und 1 mM AMP enthält, gestoppt. 100 µl des Reaktionsansatzes werden mittels HPLC getrennt und die Spaltprodukte "Online" mit einem Durchflussszintillationszähler quantitativ bestimmt. Es wird die Substanzkonzentration gemessen, bei der die Reaktionsgeschwindigkeit um 50 % vermindert ist. Zusätzlich wurde zur Testung der "Phosphodiesterase [^3H] cAMP-SPA enzyme assay" und der "Phosphodiesterase [^3H] cGMP-SPA enzyme assay" der
- 30 Firma Amersham Life Science verwendet. Der Test wurde nach dem vom Hersteller angegebenen Versuchsprotokoll durchgeführt. Für die Aktivitätsbestimmung der

PDE II wurde der [^3H] cAMP SPA assay verwendet, wobei dem Reaktionsansatz 10^{-6} M cGMP zur Aktivierung des Enzyms zugegeben wurde. Für die Messung der PDE I wurden 10^{-7} M Calmodulin und 1 μM CaCl_2 zum Reaktionsansatz zugegeben. Die PDE V wurde mit dem [^3H] cGMP SPA assay gemessen.

5

Grundsätzlich führt die Inhibition einer oder mehrerer Phosphodiesterasen dieses Typs zu einer Erhöhung der cGMP-Konzentration. Dadurch sind die Verbindungen interessant für alle Therapien, in denen eine Erhöhung der cGMP-Konzentration als heilsam angenommen werden kann.

10

Die Untersuchung der kardiovaskulären Wirkungen wurden an normotonen und an SH-Ratten und an Hunden durchgeführt. Die Substanzen wurden intravenös oder oral appliziert.

15

Die Untersuchung auf erektionsauslösende Wirkung wurde am wachen Kaninchen durchgeführt [H. Naganuma, T. Egashira, J. Fuji, Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology 20, 177-183 (1993)]. Die Substanzen wurden oral oder parenteral appliziert.

20

Die neuen Wirkstoffe sowie ihre physiologisch unbedenklichen Salze (z. B. Hydrochloride, Maleinate oder Lactate) können in bekannter Weise in die üblichen Formulierungen überführt werden, wie Tabletten, Dragees, Pillen, Granulate, Aerosole, Sirupe, Emulsionen, Suspensionen und Lösungen, unter Verwendung inerter, nicht toxischer, pharmazeutisch geeigneter Trägerstoffe oder Lösungsmittel. Hierbei soll die therapeutisch wirksame Verbindung jeweils in einer Konzentration von etwa 0,5 bis 90 Gew.-% der Gesamtmischung vorhanden sein, d. h. in Mengen, die ausreichend sind, um den angegebenen Dosierungsspielraum zu erreichen.

25

Die Formulierungen werden beispielsweise hergestellt durch Verstrecken der Wirkstoffe mit Lösungsmitteln und/oder Trägerstoffen, gegebenenfalls unter Verwendung von Emulgiermitteln und/oder Dispergiermitteln, wobei z. B. im Fall der Benutzung

30

von Wasser als Verdünnungsmittel gegebenenfalls organische Lösungsmittel als Hilfslösungsmittel verwendet werden können.

5 Die Applikation erfolgt in üblicher Weise, vorzugsweise oral, transdermal oder parenteral, z. B. perlingual, buccal, intravenös, nasal, rektal oder inhalativ.



Für die Anwendung beim Menschen werden bei oraler Administration im allgemeinen Dosierungen von 0,001 bis 50 mg/kg vorzugsweise 0,01 mg/kg - 20 mg/kg verabreicht. Bei parenteraler Administration, wie z. B. über Schleimhäute nasal, buccal, inhalativ,
10 ist eine Dosierung von 0,001 mg/kg - 0,5 mg/kg sinnvoll.

Trotzdem kann es gegebenenfalls erforderlich sein, von den genannten Mengen abzuweichen, und zwar in Abhängigkeit vom Körpergewicht bzw. der Art des Applikationsweges, vom individuellen Verhalten gegenüber dem Medikament, der Art von
15 dessen Formulierung und dem Zeitpunkt bzw. Intervall, zu welchen die Verabreichung erfolgt. So kann es in einigen Fällen ausreichend sein, mit weniger als der oben genannten Mindestmenge auszukommen, während in anderen Fällen die genannte obere Grenze überschritten werden muss. Im Falle der Applikation größerer Mengen kann es empfehlenswert sein, diese in mehreren Einzelgaben über den Tag zu verteilen.

20 Die erfindungsgemäßen Verbindungen sind auch zur Anwendung in der Tiermedizin geeignet. Für Anwendungen in der Tiermedizin können die Verbindungen oder ihre nicht toxischen Salze in einer geeigneten Formulierung in Übereinstimmung mit den allgemeinen tiermedizinischen Praxen verabreicht werden. Der Tierarzt kann die Art
25 der Anwendung und die Dosierung nach Art des zu behandelnden Tieres festlegen.

Die vorliegende Erfindung wird durch die folgenden Beispiele veranschaulicht, die die Erfindung jedoch keineswegs beschränken sollen.

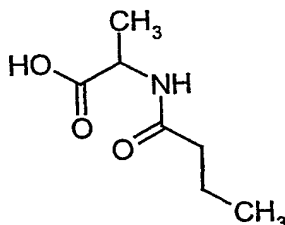
30 Bei den im folgenden aufgeführten Strukturformeln, in denen der Rest

 vorhanden ist, ist stets  gemeint.

Herstellung der Vorstufen

Beispiel 1A

2-Butyrylaminopropionsäure



5

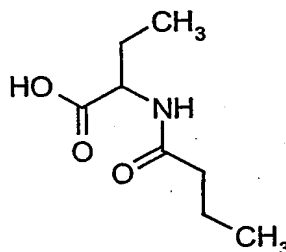
22.27 g (250 mmol) D,L-Alanin und 55.66 g (550 mmol) Triethylamin werden in 250 ml Dichlormethan gelöst und die Lösung auf 0°C abgekühlt. 59,75 g (550 mmol) Trimethylsilylchlorid werden zugetropft und die Lösung 1 Stunde bei Raumtemperatur und eine Stunde bei 40°C gerührt. Nach dem Abkühlen auf -10°C werden 26.64 g (250 mmol) Buttersäurechlorid zugetropft und die resultierende Mischung 2 Stunden bei -10°C und eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Unter Eiskühlung werden 125 ml Wasser zugetropft und die Reaktionsmischung 15 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Die wässrige Phase wird bis zur Trockene eingedampft, der Rückstand mit Aceton verrieben und die Mutterlauge abgesaugt. Nach dem Entfernen des Lösungsmittels wird der Rückstand chromatographiert. Das erhaltene Produkt wird in 3N Natronlauge gelöst und die resultierende Lösung bis zur Trockene eingedampft. Es wird mit konz. HCl aufgenommen und wieder bis zur Trockene eingedampft. Es wird mit Aceton verrührt, vom ausgefallenen Feststoff abgesaugt und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Man erhält 28.2 g (71 %) eines zähen Öls, das nach einiger Zeit kristallisiert.

10

15

20

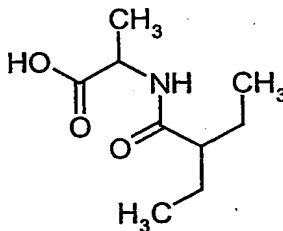
200 MHz ¹H-NMR (DMSO-d₆): 0.84 (t, 3H); 1.22 (d, 3H); 1.50 (hex, 2H); 2.07 (t, 2H); 4.20 (quin., 1H); 8.09 (d, 1H).

Beispiel 2A**2-Butyrylamino-buttersäure**

- 5 25.78 g 2-Aminobuttersäure (250 mmol) und 55.66 g (550mmol) Triethylamin werden in 250 ml Dichlormethan gelöst und die Lösung auf 0°C abgekühlt. 59.75 g (550 mmol) Trimethylsilylchlorid werden zugetropft und die Lösung 1 Stunde bei Raumtemperatur und eine Stunde bei 40°C gerührt. Nach dem Abkühlen auf -10°C werden 26.64 g (250 mmol) Buttersäurechlorid zugetropft und die resultierende
- 10 Mischung 2 Stunden bei -10°C und eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Unter Eiskühlung werden 125 ml Wasser zugetropft und die Reaktionsmischung 15 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Die organische Phase wird mit Natronlauge versetzt und das organische Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach dem Ansäuern wird der ausgefallene Feststoff 1 mal mit Wasser und 2 mal mit Petrolether verrührt
- 15 und im Vakuum bei 45°C getrocknet. 29.1 g (67 %) farbloser Feststoff.
- 200 MHz ¹H-NMR (DMSO-d₆): 0.88 (t, 6H); 1.51 (quart., 2H); 1.65 (m, 2H); 2.09 (t, 2H); 4.10 (m, 1H); 8.01 (d, 1H); 12.25 (s, m 1H).

Beispiel 3A

- 20 2-(2-Ethyl)-butanoylaminopropionsäure

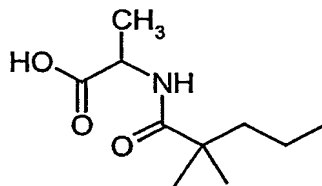


Man legt 24,5 g (0,275 mol) D,L-Alanin in 250 ml Dichlormethan vor und setzt

- 61,2 g (0,605 mol) Triethylamin hinzu. Man kühlt auf 0°C und tropft 65,7 g (0,605 mol) Trimethylsilylchlorid hinzu. Man rührt eine Stunde bei Raumtemperatur und eine Stunde bei 40°C. Man kühlt auf -10°C und tropft langsam 37 g (0,275 mol) 2-Ethylbuttersäurechlorid hinzu. Man lässt zwei Stunden bei -10°C und über Nacht bei Raumtemperatur rühren. Man kühlt im Eisbad und tropft 150 ml Wasser hinzu. Man setzt 50 g (1,25 mol) NaOH in 100 ml Wasser gelöst hinzu, trennt die wässrige Phase ab und engt sie ein. Der Rückstand wird erneut in Wasser aufgenommen, mit konzentrierter Salzsäure angesäuert, die wässrige Lösung wird mehrfach mit Dichlormethan extrahiert, die organische Phase über Na₂SO₄ getrocknet und eingeeengt.
- Ausbeute: 43,55 g (84,6 % der Theorie)
- 200 MHz ¹H-NMR (CDCl₃): 0,91 (t, 6H); 1,5 (d, 3H); 1,52-1,73 (m, 4H); 1,99 (m, 1H); 4,61 (quin, 1H); 6,25 (d, 1H); 6,76 (bs, 1H).

Beispiel 4A

- 2-(2,2-Dimethyl)-pentanoylamino-propionsäure



- 48,04 g (344,2 mmol) D,L-Alaninmethylester-hydrochlorid und 76,67 g (757,2 mmol) Triethylamin werden in 600 ml Dichlormethan gelöst und bei 0°C werden 56 g (344,2 mmol) 2,2-Dimethylpentansäurechlorid in 50 ml Dichlormethan zugetropft. Es wird 2 h bei RT gerührt, abfiltriert, mit 10%iger HCl-Lösung, gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung und gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen. Nach Trocknen über Natriumsulfat wird eingedampft. Der Rückstand wird in Methanol aufgenommen und mit einer Lösung von 55 g (1377 mmol) Natriumhydroxid in 300 l Wasser versetzt. Man lässt 2 Stunden bei RT rühren, filtriert ab und dampft das Methanol im Vakuum ab. Die wässrige Phase wird mit konzentrierter Salzsäurelösung sauer gestellt und mit Essigsäureethylester (2 x) ausgeschüttelt. Die vereinigten Essigsäureethylesterphasen werden über Natriumsulfat

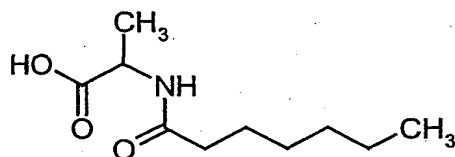
getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wird aus Ether kristallisiert.

Ausbeute: 30 g (40,5%)

Fp.: 168°C

5 Beispiel 5A

2-Heptanoylamino-propionsäure



30 g (291 mmol) D,L-Alaninmethylester-hydrochlorid und 64,77 g (640 mmol)
10 Triethylamin werden in 300 ml trockenem Methylenchlorid bei 0°C vorgelegt. Dazu
werden 43,24 g (291 mmol) Heptansäurechlorid in 50 ml Methylenchlorid zuge-
tropft. Man lässt auf RT kommen und rührt 2 h bei dieser Temperatur nach. Der
Niederschlag wird abfiltriert, die Methylenchloridphase mit gesättigter Natrium-
hydrogencarbonatlösung und mit gesättigter Natriumchloridlösung ausgeschüttelt
15 und über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösemittel wird im Vakuum entfernt und der
Rückstand in 300 ml Methanol gelöst. Zu dieser Lösung werden 300 ml Wasser, in
denen 46,55 g (1164 mmol) Natriumhydroxid gelöst sind, zugegeben und 2 h bei RT
gerührt. Es wird filtriert, das Methanol wird abrotiert und die zurückbleibende
Wasserphase wird mit konz. Hcl auf pH 1-2 angesäuert. Das ausgefallene Produkt
20 wird abfiltriert und getrocknet. Durch Extrahieren der Wasserphase mit Essig-
säureethylester wird eine zweite Fraktion des Produktes gewonnen.

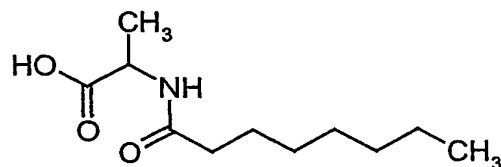
Ausbeute: 50 g (85,4%)

¹H-NMR (CD₃OD): 0,9 (t, 3H); 1,2 - 1,4 (m, 9H); 1,6 (quin., 2H); 2,2 (t, 2H); 4,38
(quar., 1H).

25

Beispiel 6A

2-Octanoylamino-propionsäure



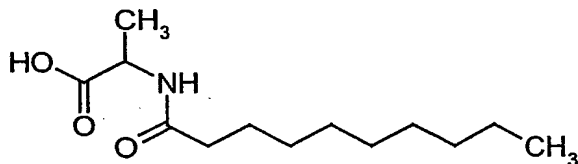
Die Herstellung erfolgt analog der Vorschrift des Beispiels 1A aus 16,5 g (0,185 mol) D,L-Alanin, 41,23 g (0,407 mol) Triethylamin, 44,27 g (0,407 mol) Trimethylsilylchlorid und 30,12 g (0,185 mol) Octansäurechlorid. Das Produkt kristallisiert aus Toluol/n-Hexan aus.

Ausbeute: 34,3 g (86%)

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD): 0,9 (t, 3H); 1,2 - 1,4 (m, 11H); 1,6 (quin. 2H); 2,2 (t, 2H); 4,35 (quar 1H).

Beispiel 7A

2-Decanoylamino-propionsäure

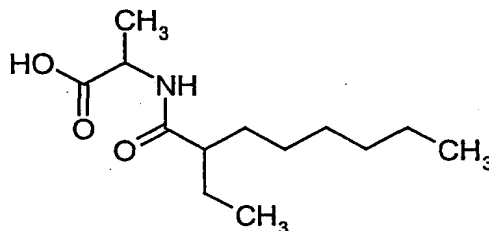


15

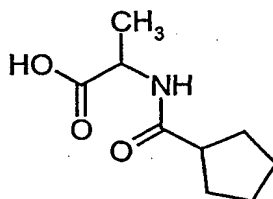
Die Herstellung erfolgt analog der Vorschrift des Beispiels 4A aus 19,0 g (184 mmol) D,L-Alaninmethylester-hydrochlorid und 35,14 g (184 mmol) Decansäurechlorid.

Ausbeute: 37,3 g (83,2 %)

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD): 0,9 (t, 3H); 1,2 - 1,4 (m, 15H); 1,6 (m, 2H); 2,2 (t, 2H); 4,35 (quar., 1H).

Beispiel 8A**2-(2-Ethyl)-octanoylamino-propionsäure**

- 5 18,6 g (0,211 mol) D,L-Alanin und 46,6 g (0,41 mol) Triethylamin werden in 300 ml Dichlormethan vorgelegt. Bei 0°C werden 50,09 g (0,461 mol) Trimethylsilylchlorid zugetropft und 1 h bei Raumtemperatur, dann 1 h bei 40°C gerührt. Die Lösung wird auf -10°C gekühlt und 40 g (0,21 mol) 2-Ethyl-octansäurechlorid in 50 ml Dichlormethan zugetropft. Nach Rühren über Nacht bei Raumtemperatur werden unter Eiskühlung 100 ml Wasser zugetropft und 10 Minuten nachgerührt. Die Phasen werden
- 10 getrennt, die wässrige Phase mit noch 2 mal mit je 100 ml Dichlormethan ausgeschüttelt, die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wird aus Toluol durch Zugabe von n-Hexan kristallisiert und bei 60°C getrocknet.
- 15 Ausbeute: 3,9 g (78,2%)
¹H-NMR (CDCl₃): 0,9 (m, 6H); 1,25 (pseudo s, 8H); 1,45 (d, 3H); 1,4 - 1,7 (m, 4H); 2,0 (m, 1H); 4,6 (quin. 1H); 6,1 (d, 1H).

Beispiel 9A**2-Cyclopentanoylamino-propionsäure**

16,8 g (0,189 Mol)-D, L-Alanin und 41,98 g (0,415 Mol) Triethylamin werden in

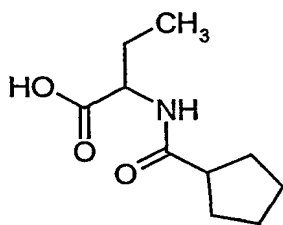
200 ml Dichlormethan vorgelegt. Bei 0°C werden 45,07 g (0,415 mol) Trimethylsilylchlorid zugetropft und 1 h bei Raumtemperatur, dann 1 h bei 40°C gerührt. Die Lösung wird auf -10°C abgekühlt und 25 g (0,189 mol) Cyclopentancarbonsäurechlorid zugetropft. Es wird 2 h bei -10°C und 1 h bei Raumtemperatur gerührt. Unter Eiskühlung werden 100 ml Wasser zugetropft, 10 Min. nachgerührt und der ausgefallene Niederschlag abgesaugt. Der Niederschlag wird mit 300 ml Wasser, danach mit 300 ml Diethylether nachgewaschen und anschließend bei 60°C getrocknet.

Ausbeute: 25,8 g (73,9% d.Th.)

¹H-NMR (CD₃OD): 1,35 (d, 3H); 1,5 - 1,9 (m, 8H); 2,7 (quin, 1H); 4,5 (quar., 1H):

Beispiel 10A

2-Cyclopentanoylamino-buttersäure



10.31 g 2-Aminobuttersäure (100 mmol) und 22.26 g (220 mmol) Triethylamin werden in 100 ml Dichlormethan gelöst und die Lösung auf 0°C abgekühlt. 23.90 g (220 mmol) Trimethylsilylchlorid werden zugetropft und die Lösung 1 Stunde bei Raumtemperatur und eine Stunde bei 40°C gerührt. Nach dem Abkühlen auf -10°C werden 13.26g (100mmol) Cyclopentancarbonsäurechlorid zugetropft und die resultierende Mischung 2 Stunden bei -10°C und eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt.

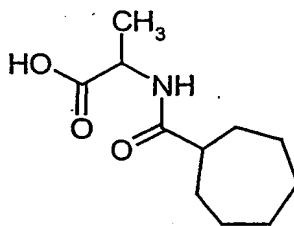
Unter Eiskühlung werden 50 ml Wasser zugetropft und die Reaktionsmischung 15 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Es wird mit Wasser und Dichlormethan verdünnt und der ausgefallene Niederschlag abgesaugt: 11.1 g (55 %) farbloser Feststoff. Die Dichlormethanphase wird über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird mit Toluol verrührt und der Niederschlag abgesaugt: 5.75 g (28 %) farbloser Feststoff.

200 MHz ¹H-NMR (DMSO-d₆): 0.88 (t, 3H); 1.61 (m, 10H); 2.66 (m, 1H); 4.09

(hex., 1H); 7.97 (d, 1H); 12.44 (s, 1H).

Beispiel 11A

5 2-Cycloheptanoylamino-propionsäure



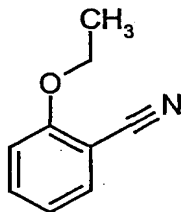
Die Herstellung erfolgt analog der Vorschrift des Beispiels 4A aus 20 g (143 mmol) D,L-Alaninmethylester-hydrochlorid und 23,02 g (143 mmol) Cycloheptansäurechlorid.

Ausbeute: 16 g (52,4 %)

¹H-NMR (CD₃OD): 1,35 (d, 3H); 1,45 - 1,65 (m, 8H); 1,7 - 1,95 (m, 4H); 2,35 (m, 1H); 4,25 (quar., 1H).

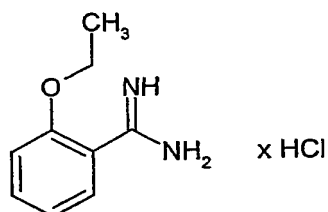
Beispiel 12A

15 2-Ethoxy-benzonitril



25 g (210 mmol) 2-Hydroxybenzonitril werden mit 87g Kaliumcarbonat und 34.3 g (314.8 mmol) Ethylbromid in 500 ml Aceton über Nacht refluxiert. Es wird vom Feststoff abfiltriert, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand im Vakuum destilliert. Man erhält 30.0 g (97 %) einer farblosen Flüssigkeit.

200 MHz ¹H-NMR (DMSO-d₆): 1.48 (t, 3H); 4.15 (quart., 2H); 6.99 (dt, 2H); 7.51 (dt, 2H).

Beispiel 13A**2-Ethoxy-benzamidinhydrochlorid**

5

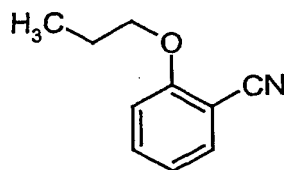
21.4 g (400 mmol) Ammoniumchlorid werden in 375 ml Toluol suspendiert und die Suspension auf 0°C abgekühlt. 200 ml einer 2M Lösung von Trimethylaluminium in Hexan werden zugetropft und die Mischung bis zur beendeten Gasentwicklung bei Raumtemperatur gerührt. Nach Zugabe von 29.44 g (200 mmol) 2-Ethoxybenzonitril wird die Reaktionsmischung über Nacht bei 80°C (Bad) gerührt. Die abgekühlte Reaktionsmischung wird unter Eiskühlung zu einer Suspension aus 100g Kieselgel und 950 ml Chloroform gegeben und die Mischung 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Es wird abgesaugt und mit der gleichen Menge Methanol nachgewaschen. Die Mutterlauge wird eingedampft, der erhaltene Rückstand mit einer Mischung aus Dichlormethan und Methanol (9:1) verrührt, der Feststoff abgesaugt und die Mutterlauge eingedampft. Man erhält 30.4 g (76 %) farblosen Feststoff.

200 MHz ¹H-NMR (DMSO-d₆): 1.36 (t, 3H); 4.12 (quart., 2H); 7.10 (t, 1H); 7.21 (d, 1H); 7.52 (m, 2H); 9.30 (s, breit, 4H).

10

15

20

Beispiel 14A**2-Propoxybenzonitril**

25

75 g (630 mmol) 2-Hydroxybenzonitril werden mit 174 g (1,26 Mol) Kaliumcarbonat und 232,3 g (1,89 Mol) n-Propylbromid in 1 l Aceton über Nacht refluxiert. Es wird vom Feststoff abfiltriert, das Lösemittel im Vakuum entfernt und der Rückstand im

Vakuum destilliert.

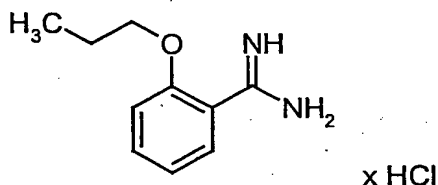
Kp.: 89°C (0,7 mbar)

Ausbeute: 95,1g (93,7 % d.Th.)

5

Beispiel 15A

2-Propoxybenzamidin-hydrochlorid



10

21,41 g (400 ml) Ammoniumchlorid werden in 400 ml Toluol suspendiert und auf 0-5°C gekühlt. 200 ml einer 2 M Lösung von Triethylaluminium in Hexan werden zugetropft und die Mischung bis zur beendeten Gasentwicklung bei Raumtemperatur gerührt. Nach Zugabe von 32,2 g (200 mmol) 2-Propoxybenzonitril wird die Reaktionsmischung über Nacht bei 80°C (Bad) gerührt. Die abgekühlte Reaktionsmischung wird unter Eiskühlung zu einer Suspension von 300 g Kieselgel und 2,85 ml eisgekühltem Chloroform gegeben und 30 Minuten gerührt. Es wird abgesaugt und mit der gleichen Menge Methanol nachgewaschen. Das Lösemittel wird im Vakuum abdestilliert, der Rückstand in 500 ml einer Mischung aus Dichlormethan und Methanol (9:1) verrührt, der Feststoff abfiltriert und die Mutterlauge eingedampft. Der Rückstand wird mit Petrolether verrührt und abgesaugt. Man erhält 22,3 g (52%) Produkt.

15

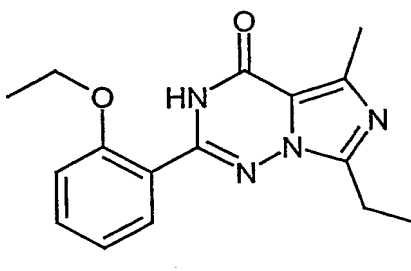
20

200 MHz ¹H-NMR (CD₃OD): 1,05 (t, 3H); 1,85 (sex, 2H); 4,1 (t, 2H); 7,0 - 7,2 (m, 2H); 7,5 - 7,65 (m, 2H).

25

Beispiel 16A

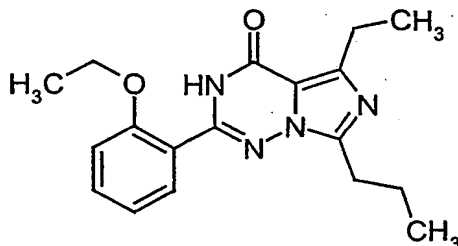
2-(2-Ethoxyphenyl)-5-methyl-7-propyl-3H-imidazo[5,1-f][1,2,4]-triazin-4-on



- 7.16 g (45 mmol) 2-Butanoylamino-propionsäure (Beispiel 1A) werden mit 10.7 g Pyridin in 45 ml Tetrahydrofuran gelöst und nach Zugabe einer Spatelspitze 4-Dimethylaminopyridin zum Rückfluss erhitzt. 12.29 g (90 mmol) Oxalsäuremonoethylesterchlorid werden langsam zugetropft und die Reaktionsmischung wird 3 Stunden refluxiert. Es wird auf Eiswasser gegossen, 3 mal mit Essigsäureethylester extrahiert, über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wird in 15 ml Ethanol aufgenommen und mit 2.15 g Natriumhydrogencarbonat 2.5 Stunden refluxiert. Die abgekühlte Lösung wird filtriert.
- 10 Zu einer Lösung von 9.03 g (45 mol) 2-Ethoxy-benzamidin-hydrochlorid (Beispiel 13A) in 45 ml Ethanol werden unter Eiskühlung 2.25 g (45 mmol) Hydrazinmonohydrat zugetropft und noch 10 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Zu dieser Suspension wird die oben beschriebene ethanolische Lösung getropft und 4 Stunden bei 70°C gerührt. Nach Filtration wird die Lösung eingedampft, der Rückstand zwischen Dichlormethan und Wasser verteilt und die organische Phase nach dem Trocknen über Natriumsulfat eingedampft.
- 15 Der Rückstand wird in 60 ml 1,2-Dichlorethan aufgenommen und es werden 7.5 ml Phosphoroxotrichlorid zugetropft. Nach 2 Stunden Rühren unter Rückfluss wird abge-kühlt, mit Dichlormethan verdünnt und 2 mal mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung ausgeschüttelt. Die organische Phase wird getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Chromatographie mit Essigsäureethylester und Kristallisation ergeben 4.00 g (28.0 % d. Th.) weißer Feststoff.
- 20 ¹H-NMR (200MHz, CDCl₃): 1.02 (t, 3H), 1.56 (t, 3H), 1.89 (hex, 2H), 2.67 (s, 3H), 3.00 (t, 2H), 4.26 (quar, 2H), 7.05 (m, 2H), 7.50 (dt, 1H), 8.17 (dd, 1H), 10.00 (s, 1H);
- 25 DC: R_f=0.42 (Dichlormethan:Methanol = 95:5).

Beispiel 17A

2-(2-Ethoxyphenyl)-5-ethyl-7-propyl-3H-imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4-on



5

Die Herstellung erfolgt in Analogie zur Vorshrift des Beispiels 16A aus 29,06 g (167,8 mmol) 2-Butanoylaminobuttersäure (Beispiel 2A) und 33,6 (167,8 mmol) 2-Ethoxy-benzamidinhydrochlorid (Beispiel 13A). Die Reinigung erfolgt durch Chromatographie über Kieselgel (Eluens: CH₂Cl₂ / CH₃OH 50:1).

10

Ausbeute: 7,4 g (12,4%)

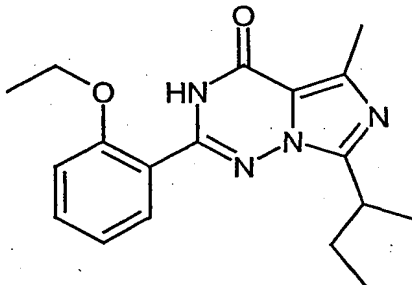
R_f = 0,46 (CH₂Cl₂ / CH₃OH = 20:1)

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): 1,32 (t, 3H); 1,57 (t, 32H); 1,94 (m, 8H); 3,03 (quart, 2H); 3,64 (quin, 1H); 4,27 (quart, 2H); 7,06 (d, 1H); 7,12 (t, 1H); 7,50 (dt, 1H); 8,16 (dd, 1H); 9,91 (s, 1H).

15

Beispiel 18A

2-(2-Ethoxyphenyl)-5-methyl-7-(1-ethylpropyl)-3H-imidazo[5,1-f][1,2,4]-triazin-4-on



20

Die Herstellung erfolgt in Analogie zur Vorschrift des Beispiels 16A aus 21.45 g (0.1 mol) 2-(2-Ethyl)-butyrylamino-propionsäure (Beispiel 3A) und 20.6 g (0.1 mol) 2-Ethoxybenz-amidin-hydrochlorid (Beispiel 13A). Die Reinigung erfolgt durch

Chromatographie über Kieselgel mit Dichlormethan/Methanol 60:1 als Eluens.

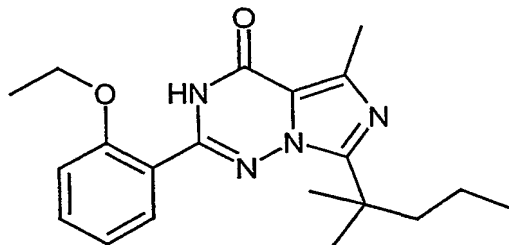
Ausbeute: 7.22 g (21.3 % d. Th.).

$^1\text{H-NMR}$ (200MHz, CDCl_3): 0.87 (t, 6H), 1.57 (t, 3H), 1.88 (m, 4H), 2.67 (s, 3H), 3.28 (m, 1H), 4.28 (quar, 2H), 7.05 (d, 1H), 7.13 (dt, 1H), 8.15 (dd, 1H).

5

Beispiel 19A

2-(2-Ethoxyphenyl)-5-methyl-7-(1,1-dimethylbutyl)-3H-imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4-on



10

Die Herstellung erfolgt in Analogie zur Vorschrift des Beispiels 16A aus 22,85 g (0,1 mol) 2-(2,2-Dimethyl)pentanoylamino-propionsäure (Beispiel 4A) und 20,6 g (0,1 mol) 2-Ethoxybenzamidinhydrochlorid (Beispiel 13A). Die Reinigung erfolgt durch Chromatographie über Kieselgel (Eluens: CH_2Cl_2 / CH_3OH = 50:1).

15

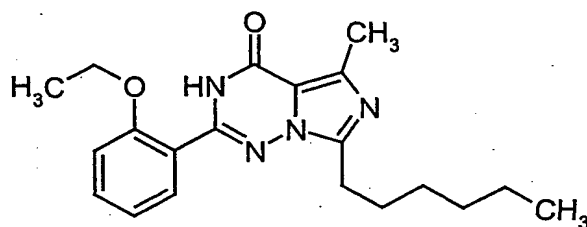
Ausbeute: 6,56 g (18,5%)

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CD_3OD): 0,82 (t, 3H); 1,1 (m, 2H); 1,45 (t, 3H); 1,5 (s, 6H); 1,95 (m, 2H); 2,57 (s, 3h); 4,2 (quar., 2H); 7,1 (t, 1H); 7,18 (d, 1H); 7,52 (dt, 1H); 7,72 (dd, 1H).

20

Beispiel 20A

2-(2-Ethoxyphenyl)-5-methyl-7-hexyl-3H-imidazo[5,1-f][1,2,4]-triazin-4-on



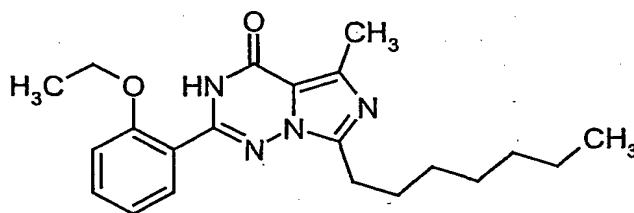
Die Herstellung erfolgt in Analogie zur Vorschrift des Beispiels 16A aus 14,1 g (70 mmol) 2-Heptanoylamino-propionsäure (Beispiel 5A) und 14,05 g (70 mmol) 2-Ethoxybenzamidin-hydrochlorid (Beispiel 13A). Die Reinigung des Produktes erfolgt durch Chromatographie über Kieselgel mit Petrolether / Essigsäureethylester 1:1 als Eluens.

Ausbeute: 3,5 g (14,1%)

¹H-NMR (CD₃OD): 0,9 (t, 3H); 1,3 - 1,45 (m, 6H); 1,4 (t, 3H); 1,7 - 1,9 (m, 2H); 2,15 (s, 3H); 3,1 (t, 2H); 4,2 (quar., 2H); 7,1 (t, 1H); 7,15 (d, 1H); 7,05 (td, 1H); 7,7 (dd, 1H).

Beispiel 21A

2-(2-Ethoxyphenyl)-5-methyl-7-heptyl-3H-imidazo-[5,1-f][1,2,4]triazin-4-on



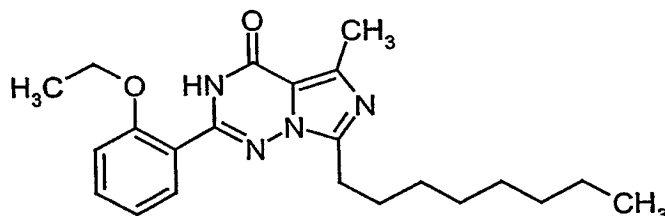
Die Herstellung erfolgt in Analogie zur Vorschrift des Beispiels 16A aus 14,7 g (68,1 mmol) 2-Octanoylamino-propionsäure (Beispiel 6A) und 13,66 g (68,1 mmol) 2-Ethoxybenzamidin-hydrochlorid (Beispiel 13A). Die Reinigung des Produktes erfolgt durch Chromatographie über Kieselgel mit Dichlormethan / Methanol 50:1 als Eluens.

Ausbeute: 4,65 g (18,5 %), Öl

¹H-NMR (CD₃OD): 0,85 (t, 3H); 1,2 - 1,4 (m, 8H); 1,45 (t, 3H); 2,8 (quin, 2H); 2,6 (s, 3H); 3,0 (t, 2H); 4,2 (quar, 2H); 7,1 (t, 1H); 7,2 (d, 1H); 7,55 (td, 1H), 7,7 (dd, 1H).

Beispiel 22A

2-(2-Ethoxyphenyl)-5-methyl-7-nonyl-3H-imidazo[5,1-f][1,2,4]-triazin-4-on



5

Die Herstellung erfolgt in Analogie zur Vorschrift des Beispiels 16A aus 17,0 g (70 mmol) 2-Decanoylamino-propionsäure (Beispiel 7A) und 14,05 g (70 mmol) 2-Ethoxybenzamidin-hydrochlorid (Beispiel 13A). Die Reinigung des Produktes erfolgt durch Chromatographie über Kieselgel mit Petrolether / Essigsäureethylester 1:1 als Eluens.

10

Ausbeute: 3,5 g (14,1 %)

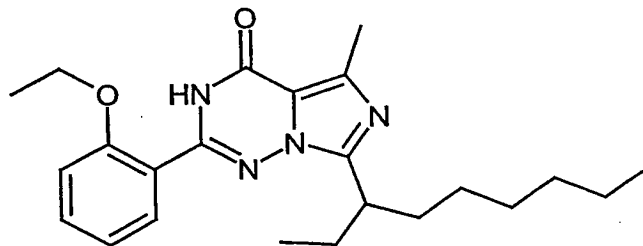
¹H-NMR (CD₃OD): 0,9 (t, 3H); 1,3 - 1,45 (m, 6H); 1,4 (t, 3H); 1,7 - 1,9 (m, 2H); 2,15 (s, 3H); 3,1 (t, 2H); 4,2 (quar., 2H); 7,1 (t, 1H); 7,15 (d, 1H); 7,05 (td, 1H), 7,7 (dd, 1H).

15

Beispiel 23A

2-(2-Ethoxyphenyl)-5-methyl-7-(2-ethylheptyl)-3H-imidazo[5,1-f][1,2,4]-triazin-4-on

20



Die Herstellung erfolgt in Analogie zur Vorschrift des Beispiels 16A aus 10.95 g

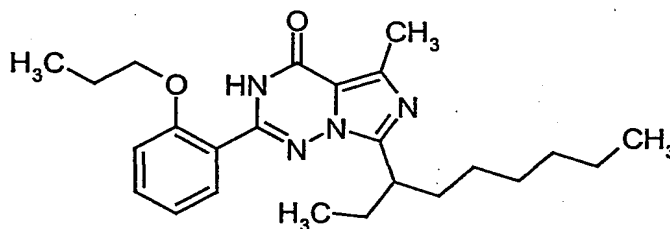
(45 mmol) 2-(2-Ethyl)-octanoylamino-propionsäure (Beispiel 8A) und 9.03 g (45 mmol) 2-Ethoxybenzamidin-hydrochlorid (Beispiel 13A). Die Reinigung erfolgt durch Chromatographie über Kieselgel mit Cyclohexan/Essigsäureethylester.

Ausbeute: 7.22 g (21.3 % d. Th.).

5 $^1\text{H-NMR}$ (200MHz, CDCl_3): 0.75-0.90 (m, 6H), 1.10-1.40 (m, 8H), 1.50 (t, 3H), 1.80-2.05 (m, 4H), 2.70 (s, 3H), 3.40 (quin., 1H), 4.30 (t, 2H), 7.05-7.20 (pseudo quar, 2H), 7.50 (td, 1H), 8.20 (dd, 1H), 10.40 (s, 1H).

10 Beispiel 24A

2-(2-Propoxyphenyl)-5-methyl-7-(2-ethylheptyl)-3H-imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4-on



15 Die Herstellung erfolgt in Analogie zur Vorschrift des Beispiels 16A aus 10,95 g (45 mmol) 2-(2-Ethyl)-octanoylamino-propionsäure (Beispiel 8A) und 9,66 g (45 mmol) 2-Propoxybenzamidin-hydrochlorid (Beispiel 13A). Die Reinigung des Produktes erfolgt durch Chromatographie über Kieselgel mit Dichlormethan / Methanol 60:1 als Eluens.

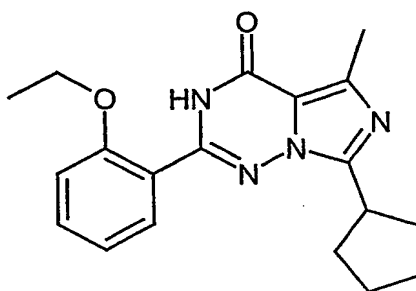
20 Ausbeute: 3,7 g (20 %), gelbes Öl

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 0,75 - 0,9 (m, 6H); 1,15 (t, 3h); 1,1 - 1,35 (m, 8H); 1,75 - 2,1 (m, 6h); 2,7 (s, 3H); 3,4 (quin, 1H); 4,2 (t, 2H); 7,05 - 7,2 (pseudo quar, 2H); 7,5 (td, 1H), 8,2 (dd, 1H); 10,2 (breit, 1H).

25

Beispiel 25A

2-(2-Ethoxyphenyl)-5-methyl-7-cyclopentyl-3H-imidazo[5,1-f][1,2,4]-triazin-4-on



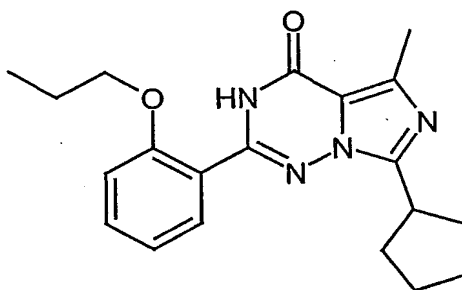
Die Herstellung erfolgt in Analogie zur Vorschrift des Beispiels 16A aus 19,9 g (100 mmol) 2-Cyclopentanoylamino-propionsäure (Beispiel 9A) und 20 g (100 mmol) Ethoxybenzamidin-hydrochlorid (Beispiel 13A). Die Reinigung erfolgt durch Chromatographie über Kieselgel mit Methylenchlorid/Methanol 50:1.

Ausbeute: 7,1 g (20,9 %)

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CD_3OD): ,45 (t, 3H); 1,65 – 1,80 (m, 2H); 1,80 – 2,00 (m, 4H); 2,05 – 2,20 (m, 2H); 2,60 (s, 3H); 3,65 (quin., 1H); 4,20 (quar., 2H); 7,10 (t, 1H); 7,15 (d, 1H); 7,50 (t, 1H); 7,70 (d, 1H).

Beispiel 26A

2-(2-Propoxyphenyl)-5-methyl-7-cyclopentyl-3H-imidazo[5,1-f][1,2,4]-triazin-4-on



Die Herstellung erfolgt in Analogie zur Vorschrift des Beispiels 16A aus 8.33 g (45.0 mmol) 2-Cyclopentanoylamino-propionsäure (Beispiel 9A) und 9.65 g (45.0 mmol) 2-Propoxybenzamidin-hydrochlorid (Beispiel 15A). Die Reinigung erfolgt durch Chromatographie über Kieselgel mit Dichlormethan/Methanol 50:1 als Eluens. Das Produkt kann aus Essig-säureethylester/Petrolether kristallisiert werden.

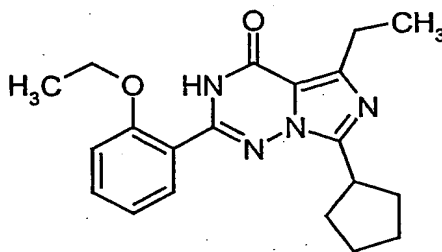
Ausbeute: 1.82 g (11.5 % d. Th.) weißer Feststoff.

$^1\text{H-NMR}$ (200MHz, CDCl_3): 1.15 (t, 3H), 1.70 (m, 2H), 1.95 (m, 4H), 2.15 (m, 2H),

2.65 (s, 3H), 3.65 (quin., 1H), 4.15 (t, 2H), 7.05 (d, 1H), 7.10 (t, 1H), 7.50 (td, 1H), 8.20 (dd, 1H).

5 **Beispiel 27A**

2-(2-Ethoxyphenyl)-5-ethyl-7-cyclopentyl-3H-imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4-on



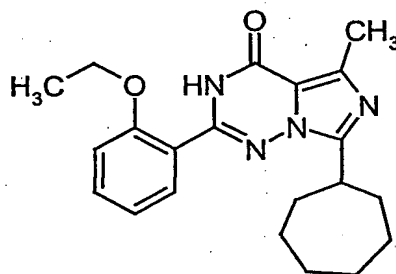
Die Herstellung erfolgt in Analogie zur Vorschrift des Beispiels 16A aus 8,77 g (44 mmol) 2-Cyclopentanoylamino-buttersäure (Beispiel 10A) und 8,83 g (44 mmol) 2-Ethoxybenzamidin-hydrochlorid (Beispiel 13A). Die Reinigung des Produktes erfolgt durch Chromatographie über Kieselgel mit Cyclohexan / Essigsäureethylester (6:4) als Eluens.

Ausbeute: 0,355 g (6,7 %), weißer Feststoff

¹H-NMR (CDCl₃): 1,32 (t, 3H); 1,57 (t, 3H); 1,94 (m, 8H); 3,03 (quar, 2H); 3,64 (quin, 1H); 4,27 (quar, 2H), 7,06 8d, 1H); 7,12 (t, 1H); 7,50 (t, 1H); 8,16 (dd, 1H); 9,91 (s, 1H).

Beispiel 28A

20 2-(2-Ethoxyphenyl)-5-methyl-7-cycloheptyl-3H-imidazo[5,1-f][1,2,4]-triazin-4-on



Die Herstellung erfolgt in Analogie zur Vorschrift des Beispiels 16A aus 14,9 g

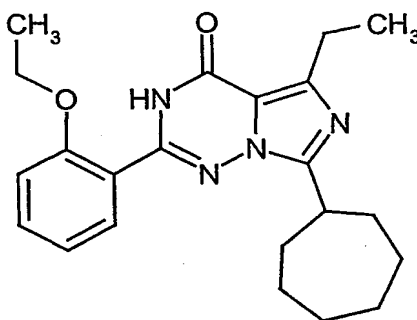
(70 mmol) 2-Cycloheptanoylamino-propionsäure (Beispiel 11A) und 14 g (70 mmol) 2-Ethoxybenzamidin-hydrochlorid (Beispiel 13). Die Reinigung des Produktes erfolgt durch Chromatographie über Kieselgel mit Methylenchlorid / Methanol 10:1, anschließend 50:1 als Eluens.

5 Ausbeute: 5.35 g (20,9%)

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD): 1,45 (t, 3H); 1,6 - 2,0 (m, 10H); 2,1 - 2,2 (m, 2H); 2,7 (s, 3H); 3,65 (quin., 1H); 4,2 (quar., 2H); 7,1 (t, 1H); 7,2 (d, 1H); 7,6 (td, 1H); 7,75 (dd, 1H).

10 Beispiel 29A

2-(2-Ethoxyphenyl)-5-ethyl-7-cycloheptyl-3H-imidazo[5,1-f][1,2,4]-triazin-4-on



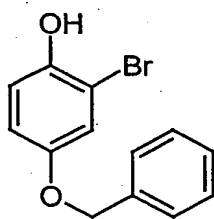
Die Herstellung erfolgt in Analogie zur Vorschrift des Beispiels 16A aus 1,02 g (4,5 mmol) 2-Cycloheptanoylamino-buttersäure (Beispiel 12A) und 0,98 g (4,9 mmol) 2-Ethoxybenzamidin-hydrochlorid (Beispiel 13A). Die Reinigung erfolgt durch Chromatographie über Kieselgel mit Essigsäureethylester / Cyclohexan 1:1.

Ausbeute: 0,391 mg (14 %)

15 $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, $\text{D}_6\text{-DMSO}$): δ = 1.21 (t, 3H, CH_3), 1.30 (t, 3H, CH_3), 1.40 - 2.01 (m, 12H, CH_2), 2.86 (g, 2H, CH_2), 3.32 (m, 1H, CH), 4.10 (g, 2H, CH_2), 7.05 (t, 1H), 7.15 (d, 1H), 7.51 (m, 2H), 11.50 (bs, 1H, NH).

Beispiel 30A

25 4-Benzoyloxy-2-bromphenol



183 g 4-Benzyloxyphenol (914 mmol) werden gem. Literatur (J.C.S Perkin 1, 1981, 2123) bromiert. Nach Umkristallisation aus Petrolether (mit 5 % Ether) wird das Produkt als farbloser Feststoff erhalten.

5 Ausbeute: 189 g (74.1 % der Theorie)

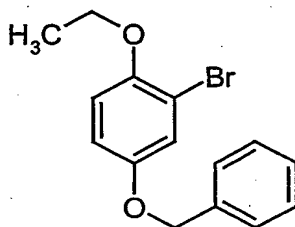
MS (DCI, NH₃): m/z (%) = 296/298 (M+18) (100)

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 4.96 (s, 2 H); 5.19 (s, 1H); 6.70-6.95 (m, 2 H); 7.10 (d, 1 H); 7.39-7.45 (m, 5 H).

10

Beispiel 31A

5-Benzyloxy-2-ethoxybrombenzol



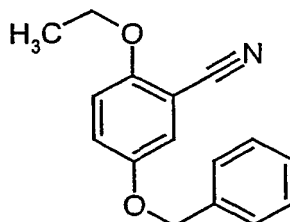
15 186.18 g 4-Benzyloxy-2-bromphenol (667 mmol) (Beipsiel 30A) wird mit Kaliumcarbonat (276.56 g, 2 mol) in 2 l Aceton vorgelegt. Man troft 74.7 ml Bromethan (1 mol) hinzu und rührt 24 h unter Rückfluss nach. Es wird abfiltriert und eingedampft. Der erhaltene ölige Rückstand wird in 1200 ml Ethanol gelöst. Unter kräftigem Rühren wird durch langsame Zugabe von 900 ml Wasser das Produkt aus-

20 kristallisiert. Man saugt ab und trocknet die hellbeigen Kristalle im Hochvakuum.

Ausbeute 178.9 g (95.1 % der Theorie)

MS (DCI, NH₃): m/z (%) = 326/328 (M+18) (100)

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 1.45 (t, 3 H); 4.05 (q, 2 H); 4.98 (s, 2 H), 6.79-6.90 (m, 2 H); 7.18-7.46 (m, 6 H).

Beispiel 32A**5-Benzyloxy-2-ethoxybenzonitril**

5

Zu 57.14 g Kupfercyanid (638 mmol) werden 178.17 g 5-Benzyloxy-2-ethoxybrombenzol (580 mmol) (Beispiel 31A) gegeben und durch Umschütteln vermischt. Nach Addition von 65 ml trockenem Pyridin wird die Mischung auf 160°C erwärmt. Das Gemisch schmilzt und bildet eine homogene Lösung. Es wird 6 h bei 160°C nachgerührt. Nach Abkühlen auf ca. 100°C wird Toluol zugegeben und verrührt bis das Reaktionsgemisch abgekühlt ist. Man filtriert über Kieselgur und wäscht mehrfach mit Toluol nach. Dann wird solange mit verdünnter Ammoniaklösung gewaschen, bis die wässrige Phase nicht mehr blau gefärbt ist. Man wäscht mit gesättigter Natriumchloridlösung, trocknet und dampft ein. Der erhaltene Rückstand

10

15

wird aus 500 ml Ethanol umkristallisiert, vollständige Kristallisation wird durch Zusatz von 100 ml Wasser erreicht. Man saugt ab und wäscht mehrfach mit Petroläther nach. Die bräunlichen Kristalle werden bei 45°C im Vakuum getrocknet.

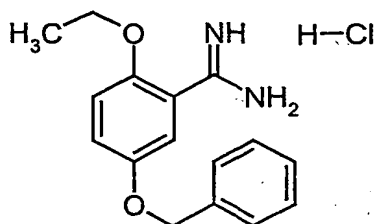
Ausbeute 140.4 g (92.5 % der Theorie)

MS (DCI, NH₃): m/z (%): 271 (M+18) (100)

20 ¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 1.45 (t, 3 H), 4.08 (q, 2 H); 5.01 (s, 2 H); 6.85-6.90 (1 H); 7.10-7.18 (2 H), 7.31-7.42 (m, 5 H).

Beispiel 33A

25 3-Benzyloxy-6-ethoxybenzamidinhydrochlorid



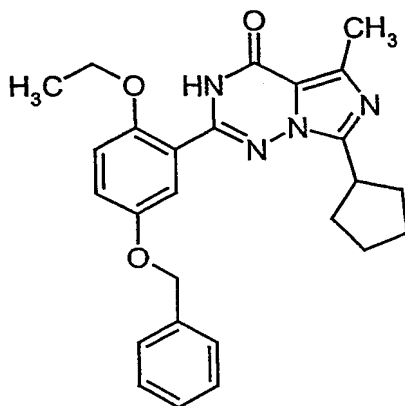
46.46 g Ammoniumchlorid (868.5 mol) werden in 650 ml Toluol suspendiert und auf 0-5°C abgekühlt. Man tropft Trimethylaluminium als 2M Lösung in Hexan (445 ml, 888.3 mmol) zu und rührt anschließend so lange bei Raumtemperatur nach bis die Gasentwicklung beendet ist. 5-Benzyloxy-2-ethoxybenzonitril (100 g, 394.8 mmol) (Beispiel 32A) wird zugegeben und über Nacht bei 80°C nachgerührt. Der abgekühlte Ansatz wird unter Eiskühlung zu einer Suspension aus 200 g Kieselgel und 2 l Dichlormethan gegeben und 30 min verrührt. Man saugt ab und wäscht mit Methanol nach. Man vereinigt die organischen Phasen und dampft ein. Der erhaltene Rückstand wird mit einem Gemisch aus Dichlormethan/Methanol 9:1 verrührt, filtriert und einrotiert. Anschließend verrührt man mit Ether und saugt den farblosen Feststoff ab.

Ausbeute 59.4 g (49 % der Theorie)

¹H-NMR (300 MHz, D₆-DMSO): δ = 1.32 (t, 3 H); 4.09 (q, 2 H); 5.15 (s, 2 H); 7.10-7.49 (m, 8 H); 9.1-9.5 (m, 3).

Beispiel 34A

2-[5-(benzyloxy)-2-ethoxyphenyl]-7-cyclopentyl-5-methyl-3H-imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4-on



- 4.07 g 2-Cyclopentanoylamino-propionsäure (22 mmol) (Beispiel 9A) werden in 22 ml trockenem Tetrahydrofuran und 5.3 ml Pyridin (66 mmol) vorgelegt, 0.13 g 4-DMAP werden zugegeben und die Mischung wird auf Rückfluss erhitzt. Langsam wird Oxalsäureethylesterchlorid (6.7 ml, 44 mmol) zugetropft und die resultierende Suspension wird zwei Stunden unter Rückfluss erhitzt, bevor nach Abkühlung mit Ethylacetat verdünnt, filtriert und die wässrige Phase mit 1N Salzsäure (2x), gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung (2x) und gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und konzentriert wird. Erhalten wird nach Trocknen im Hochvakuum ein gelbes Öl, das gelöst in 13 ml Ethanol zu einer folgendermaßen bereiteten Lösung gegeben wird:
- 3.37 g 3-Benzoyloxy-6-ethoxybenzamidinhydrochlorid (11 mmol) (Beispiel 33A) werden in 13 ml Ethanol vorgelegt, auf 0°C abgekühlt und 1.13 g Hydrazinhydrat (16.5 mmol) werden zugetropft. Man erwärmt auf ~ 40 °C und rührt 10 min nach.

Nach Ende der Zugabe ethanolischer Lösung wird die Mischung bei 70°C für 3.5 h gerührt. Es wird konzentriert und nach Trocknen im Hochvakuum wird der gelbe Schaum in 100 ml 1,2-Dichlorethan aufgelöst, mit 2 ml Phosphoroxychlorid versetzt und 1.5 h auf Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlen wird mit Dichlormethan verdünnt und mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung und gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen. Die organische Phase wird mit Magnesiumsulfat getrocknet und eingengt. Der dunkle Rückstand wird in Ethylacetat aufgenommen und nach Zugabe von Petrolether tritt Fällung auf. Nach Abfiltrieren wird das Filtrat eingengt und der

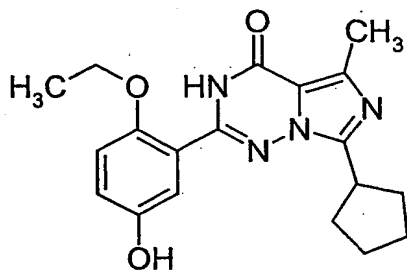
Rückstand chromatographiert (Cyclohexan/Ethylacetat 3:2). Das Produkt wird aus Ethylacetat/Petrolether umkristallisiert.

Ausbeute 632 mg (12.9 % der Theorie)

MS (DCI, NH₃): m/z (%) = 445 (M+H) (100)

- 5 ¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 1.55 (t, 3 H); 1.20-2.21 (m, 8 H); 2.55 (s, 3 H); 3.61 (qui, 1 H); 4.21 (q, 2 H); 5.12 (s, 2 H); 6.98 (d, 1 H); 7.11 (dd, 1 H); 7.32-7.50 (m, 5 H); 7.78 (d, 1 H); 10.10 (s, 1 H).

10 **Beispiel 35A**



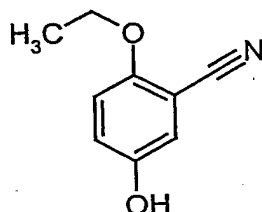
- 611 mg der Verbindung aus Beispiel 34A (1.37 mmol) werden in 13 ml Ethanol suspendiert. 13 ml Ether und einige Tropfen Essigsäure werden hinzugefügt (keine vollständige Auflösung). Zur Suspension unter Argon-Atmosphäre werden 200 mg
- 15 10 % Pd/C gegeben, die Suspension wird mehrmals mit Wasserstoff gespült, danach 2 h unter H₂-Atmosphäre (1 atm) kräftig gerührt, bevor über Celite abfiltriert wird. Das Filtrat wird eingengt, am Hochvakuum getrocknet und der Rückstand mit Ether/Petrolether behandelt, filtriert und am Hochvakuum getrocknet.

Ausbeute 395 mg (81.5 % der Theorie)

- 20 MS (DCI, NH₃): m/z (%) = 355 (M+H) (100)

Beispiel 36A

Ethoxy-5-hydroxybenzonitril



40.02 g 5-Benzyloxy-2-ethoxybenzonitril (158 mmol) (Beispiel 32A) werden mit
5 % Pd/C (4.0 g) in 1 l Methanol vorgelegt. Anschließend wird unter Wasserstoff-
atmosphäre (1 atm) ca. 4 h hydriert. Man filtriert über Kieselgur, dampft ein und
5 trocknet den kristallinen Rückstand im Vakuum.

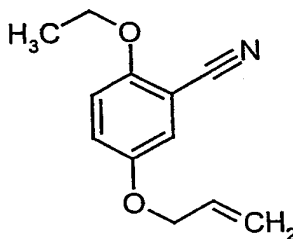
Ausbeute 25.5 g (99.6 % der Theorie)

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): δ = 1.43 (t, 3 H); 4.05 (q, 2 H), 6.75-6.88 (m, 1 H);
7.0-7.07 (m, 2 H).

10

Beispiel 37A

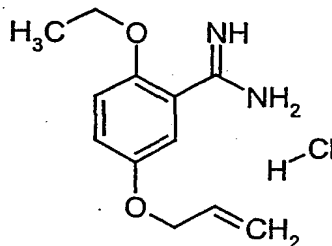
5-Allyloxy-2-ethoxybenzonitril



25 g 2-Ethoxy-5-hydroxybenzonitril (153.2 mmol) (Beispiel 36A) werden mit
15 Kaliumcarbonat (63.52 g, 459.6 mmol) in 750 ml Aceton vorgelegt. Man gibt
19.9 ml Allylbromid (229.8 mmol) zu und rührt über Nacht unter Rückfluss nach. Es
wird abfiltriert und eingedampft; erhalten wird ein oranges, dünnflüssiges Öl.

Ausbeute 31 g (99.6 % der Theorie)

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, $\text{D}_6\text{-DMSO}$): δ = 1.45 (t, 3 H); 4.10 (q, 2 H); 5.28-5.95 (m, 2 H);
20 5.92-6.11, m 1 H); 6.85-6.92 (m, 1 H); 7.06-7.13 (m, 2 H).

Beispiel 38A**3-Allyloxy-6-ethoxybenzamidinhydrochlorid**

- 5 17.95 g Ammoniumchlorid (335.56 mmol) werden in Toluol suspendiert und auf 0-5°C abgekühlt. Man tropft Trimethylaluminium (2M Lösung in Hexan, 172 ml, 343.2 mmol) zu und rührt anschließend so lange bei Raumtemperatur nach bis die Gasentwicklung beendet ist. Dann wird 5-Allyloxy-2-ethoxybenzonitril (31 g, 152.5 mmol) (Beispiel 37A) zugegeben und über Nacht bei 80°C nachgerührt. Der
- 10 abgekühlte Ansatz wird dann zu einer Mischung aus 100 g Kieselgel und 1 l Dichlormethan gegeben und 30 min verrührt. Man saugt ab, wäscht zweimal mit Methanol nach und dampft ein. Der erhaltene Rückstand wird mit Dichlormethan/Methanol 9:1 verrührt, abfiltriert und einrotiert. Der Rückstand besteht aus einer rotbräunlichen halbkristallinen Masse. Mit Aceton erhält man nach Filtration 10 g farblosen Fest-
- 15 stoff. Die Mutterlauge ergibt nach Einrotieren 21 g zähes, rötliches Öl, das in wenig Dichlormethan gelöst wird. Es wird mit etwas Produkt angeimpft und über Nacht stehengelassen. Man erhält nach Absaugen und Waschen mit etwas Aceton noch weitere 6 g Feststoff.

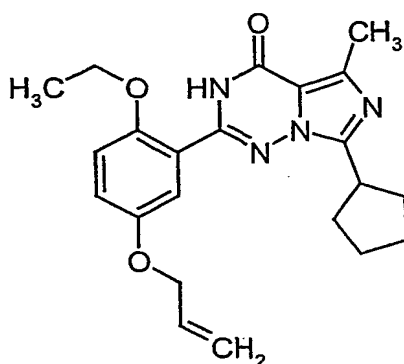
Ausbeute 16 g (38.6 % der Theorie)

- 20 MS (DCI, NH₃): m/z (%) = 221 (M-Cl) (100)

¹H-NMR (200 MHz, D₆-DMSO): δ = 1.32 (t, 3 H); 4.08 (q, 2 H); 4.60 (d, 2 H); 5.35-5.97 (m, 2 H); 5.94-6.15 (m, 1 H); 7.13-7.22 (m, 3 H); 9.2/9.35 (2x s, zus. 4 H).

25 **Beispiel 39A**

2-[5-(allyloxy)-2-ethoxyphenyl]-7-cyclopentyl-5-methyl-3H-imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4-on



14 .82 g 2-Cycloentanoylamino-propionsäure (Beispiel 9A) (80 mmol) werden in 80 ml trockenem Tetrahydrofuran und 19.4 ml Pyridin (240 mmol) vorgelegt, 0.49 g 4-DMAP werden zugegeben und die Mischung wird auf Rückfluss erhitzt. Langsam wird Oxalsäureethylesterchlorid (17.9 ml, 160 mmol) zugetropft und die resultierende Suspension wird zwei Stunden unter Rückfluss erhitzt. Man gießt auf Eiswasser und extrahiert dreimal mit Ethylacetat. Es wird getrocknet und einrotiert. Der erhaltene ölige Rückstand wird in Methanol aufgenommen, mit Natriumhydrogencarbonat versetzt und 2,5 Std gekocht. Nach Abkühlen wird abfiltriert. Das Filtrat wird zu einer Lösung gegeben, die folgendermaßen bereitet wurde: 15 g 3-Allyloxy-6-ethoxybenzamidinhydrochlorid (58.4 mmol) (Beispiel 38A) werden in Ethanol unter Eiskühlung vorgelegt. Man tropft Hydrazinhydrat (3.07 g, 61.3 mmol) während 10 min zu und rührt dann noch 30 min bei Raumtemperatur nach. Nach 4 h bei 70°C. wird eingeeengt und der Rückstand in 80 ml 1,2-Dichlorethan aufgenommen, mit 10 ml Phosphoroxychlorid versetzt und 1 h unter Rückfluss nachgerührt. Man verdünnt mit Dichlormethan und stellt mit Natriumhydrogencarbonat neutral. Es wird nochmal mit Wasser gewaschen, dann getrocknet und einrotiert. Das Rohprodukt wird durch Flash-Chromatographie über Kieselgel mit Cyclohexan/Ethylacetat 1:1 vorgereinigt. Der erhaltene ölige Rückstand wird mit Ether kristallisiert. Nach erneuter Kristallisation aus Cyclohexan/Ethylacetat 1:1 werden 3.34 g Feststoff gewonnen. Die Mutterlauge wird einrotiert und mit Dichlormethan/Aceton 95:5 chromatographiert. Es werden weitere 2.9 g Produkt erhalten. Ausbeute 6.24 g (27.1 % der Theorie)

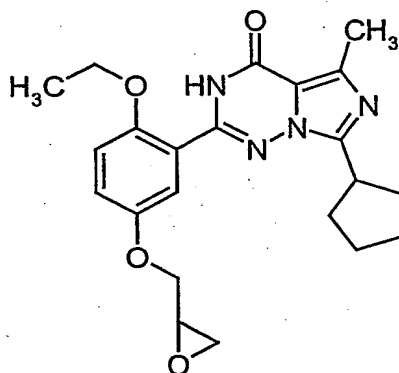
MS (DCI, NH₃): m/z (%) = 395 (M+H) (100)

25 ¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 1.56 (t, 3 H); 1.69-2.21 (m, 8 H); 2.65 (s, 3 H);

3.65 (qui, 1 H); 4.21 (q, 2 H); 4.59 (dd, 2 H); 5.30-5.51 (m, 2 H); 5.99-6.28 (m, 1 H); 6.95-7.09 (m, 2 H); 7.75 (d, 1 H); 10.10 (s, 1 H).

5 **Beispiel 40A**

7-Cyclopentyl-2-[2-ethoxy-5-(2-oxiranylmethoxy)phenyl]-5-methyl-3H-imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4-on



4.26 g (10.8 mmol) der Verbindung aus Beispiel 39A werden in Dichlormethan
10 gelöst. Man gibt Metachlorperbenzoesäure (7.64 g, tech., circa 50 %, 22.1 mmol) zu
und rührt 7 h bei Raumtemperatur nach. Man filtriert, wäscht mit Dichlormethan
nach, wäscht anschließend mit Thiosulfitlösung und 3 mal mit Natriumhydroge-
carbonatlösung, trocknet und dampft ein. Nach Flash-Chromatographie mit Ethyl-
acetat/Cyclohexan 6:4 werden 1.6 g Edukt LMP 45-1 und 460 mg des Produkts
15 erhalten.

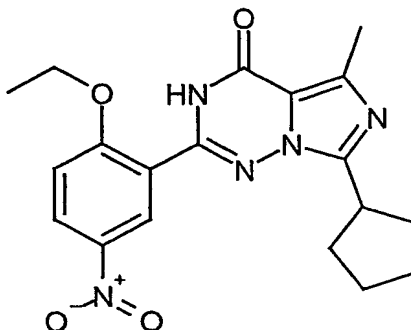
Ausbeute 460 mg (9.3 % der Theorie)

MS (DCI, NH₃): m/z (%) = 411 (M+H) (100)

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 1.55 (t, 3 H); 1.68-2.21 (m, 8 H); 2.67 (s, 3 H);
2.80 (dd, 1 H); 2.95 (t, 1 H); 3.38-3.41 (m, 1 H); 3.67 (qui, 1 H); 3.98 (dd, 1 H);
20 4.12-4.32 (m, 3 H); 6.92-7.13 (m, 2 H); 7.78 (d, 1 H).

Beispiel 41A

2-(2-Ethoxy-5-nitrophenyl)-5-methyl-7-cyclopentyl-3H-imidazo[5,1-f][1,2,4]-
25 triazin-4-on



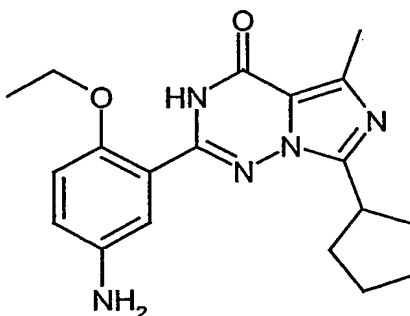
48.6 ml Trifluoressigsäure (TFE) und 12.1 ml 70 %ige Salpetersäure werden mittels Eis-Aceton-Bad auf -10°C gekühlt und 3.0 g (8.86 mmol) der Verbindung aus Beispiel 25A gelöst in 7 ml TFE hinzuge tropft und 20 Stunden bei 0°C gerührt. Die Reaktionslösung wird in 400 ml Eiswasser und 200 ml Dichlormethan eingerührt und mit ca. 200 ml gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung neutralisiert. Die wässrige Schicht wird abgetrennt, 3 mal mit Dichlormethan extrahiert und die vereinigten organischen Phasen werden getrocknet und eingeeengt. Der Rückstand wird über Kieselgel mit Toluol unter Zusatz von Essigsäureethylester mit einem Gradienten von 11 bis 60% chromatographiert.

Ausbeute: 2.56 g (75.5% d. Th.)

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, DMSO): 1.37 (t, 3H), 1.58-2.00 (m, 8H), 2.49 (s, 3H), 3.50 (quin., 1H), 4.26 (quar, 2H), 7.39 (d, 1H), 8.39-8.47 (m, 2H), 11.77 (s, 1H).

Beispiel 42A

2-(5-Amino-2-ethoxyphenyl)-5-methyl-7-cyclopentyl-3H-imidazo[5,1-f][1,2,4]-triazin-4-on



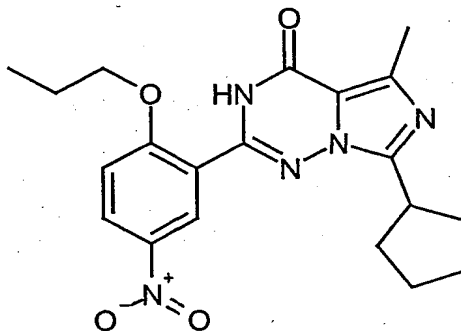
2.56 g (6.68 mmol) der Verbindung aus Beispiel 41A werden in 86 ml Ethanol und 86 ml Tetrahydrofuran in Gegenwart von 288 mg Pd/C (10%) 20 Stunden unter H₂-Atmosphäre gerührt. Die Reaktionslösung wird über 30 ml Kieselgel abgesaugt, mit Ethanol/Tetrahydrofuran nachgewaschen, eingengt und über Nacht im Hochvakuum getrocknet. Das Rohprodukt wird über 500 ml Kieselgel mit Toluol unter Verwendung von Essigsäureethylester im Gradientensystem chromatographiert.

Ausbeute: 2.1 g (92.8% d. Th.)

¹H-NMR (200 MHz, DMSO): 1.25 (t, 3H), 1.58-2.0 (m, 8H), 2.48 (s, 3H), 3.41-3.58 (quin., 1H), 3.97 (quar, 2H), 4.92 (s, 2H), 6.69-6.90 (dd und d, 3H), 11.34 (s, 1H).

Beispiel 43A

2-(5-Nitro-2-propoxyphenyl)-5-methyl-7-cyclopentyl-3H-imidazo[5,1-f][1,2,4]-triazin-4-on



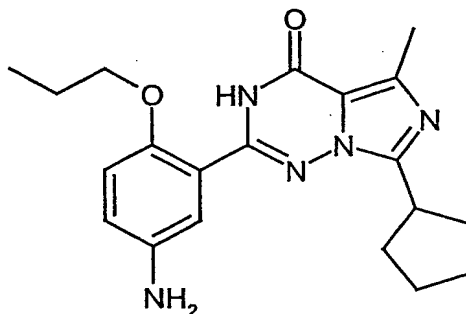
In Analogie zur Vorschrift des Beispiels 41A werden 10.0 g (28.4 mmol) der Verbindung aus Beispiel 26A in 160 ml Trifluoressigsäure und 40 ml 70 %iger Salpetersäure nitriert. Die Reinigung des Produktes erfolgt durch Chromatographie über Kieselgel mit Toluol unter Zusatz von Essigsäureethylester im Gradientensystem.

Ausbeute: 5.15 g (45.7% d. Th.).

¹H-NMR (200MHz, DMSO): 0.95 (t, 3H), 1.60-1.93 (m, 8H), 1.93-2.10 (m, 2H), 2.50 (s, 3H), 3.50 (quin., 1H), 4.17 (t, 2H), 7.40 (dd, 1H), 8.38-8.46 (m, 2H), 11.62 (s, 1H).

Beispiel 44A

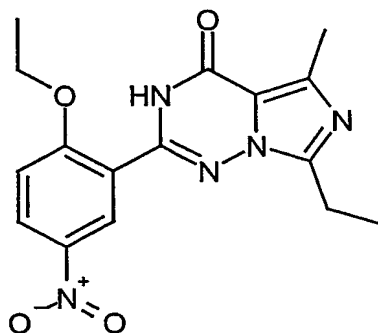
2-(5-Amino-2-propoxyphenyl)-5-methyl-7-cyclopentyl-3H-imidazo[5,1-f][1,2,4]-triazin-4-on



- 5 In Analogie zur Vorschrift des Beispiels 42A werden 5.13 g (12.96 mmol) der Verbindung aus Beispiel 43A in Tetrahydrofuran/Ethanol (1:1) mit 1.11 g 10% Pd/C hydriert. Die Reinigung des Produktes erfolgt durch Chromatographie über Kieselgel mit Toluol unter Verwendung von Essigsäureethylester als Lösungsmittelgradient. Ausbeute: 4.39 g (92.1% d. Th.).
- 10 ¹H-NMR (200MHz, DMSO): 0.91 (t, 3H), 1.57-2.00 (mm, 10H), 2.45 (s, 3H), 3.41-3.58 (quin., 1H), 3.88 (t, 2H), 4.93 (s, 2H), 6.72 (dd, 1H), 6.80 (d, 1H), 6.90 (d, 1H), 11.30 (s, 1H).

15 **Beispiel 45A**

2-(2-Ethoxy-3-nitrophenyl)-5-methyl-7-propyl-3H-imidazo[5,1-f][1,2,4]-triazin-4-on



- 20 In Analogie zur Vorschrift des Beispiels 41A werden 1.5 g (4.80 mmol) der Verbindung aus Beispiel 16A in 27 ml Trifluoressigsäure und 6.6 ml 70%iger Salpetersäure nitriert.

Ausbeute: 1.73 g (83.7% d. Th.).

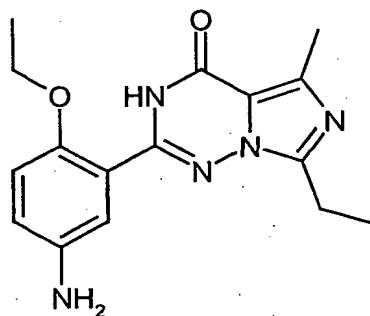
MS (ESI): 358 (M+H),

HPLC (analytisch): 83.0% RT: 5.86 min, Säule: Nucleosil C18 (125X4mm), Laufmittel: 0.01m H₃PO₄/ Acetonitril (Gradient), Fluss: 2ml/min, 200-400nm,

5 DC: R_f=0.43 (Toluol:Essigester = 2:8).

Beispiel 46A

10 2-(5-Amino-2-ethoxyphenyl)-5-methyl-7-propyl-3H-imidazo[5,1-f][1,2,4]-triazin-4-on



In Analogie zur Vorschrift des Beispiels 42A werden 1.72 g (4.63 mmol) der Verbindung aus Beispiel 45A in 150 ml Ethanol mit 200 mg 10 % Pd/C hydriert.

Ausbeute: 862 mg (56.9% d. Th.).

15 ¹H-NMR (200MHz, DMSO): 0.92 (t, 3H), 1.25 (t, 3H), 1.64-1.82 (hex, 2H), 2.50 (s, 3H), 2.82 (t, 2H), 3.90-4.01 (quar, 2H), 4.93 (s, 2H), 6.72 (dd, 1H), 6.80 (d, 1H), 6.90 (d, 1H), 11.35 (s, 1H);

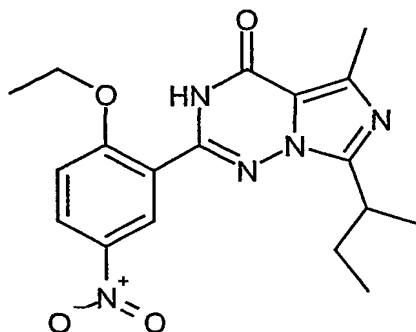
MS (DCI): 354 (M+H).

DC: R_f=0.33 (Toluol:Essigester = 1:9).

20

Beispiel 47A

2-(2-Ethoxy-5-nitrophenyl)-5-methyl-7-(1-ethylpropyl)-3H-imidazo[5,1-f][1,2,4]-triazin-4-on



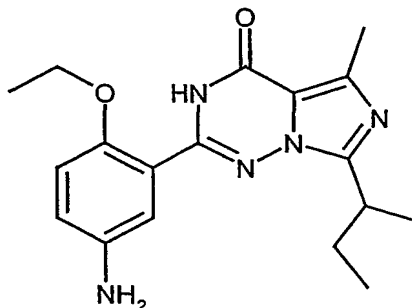
In Analogie zur Vorschrift des Beispiels 41A werden 2.0 g (5.88 mmol) der Verbindung aus Beispiel 18A in 33 ml Trifluoressigsäure und 8.3 ml 70 %iger Salpetersäure nitriert. Die Reinigung des Produktes erfolgt durch Chromatographie über 1000 ml Kieselgel mit Toluol unter Zusatz von Essigsäureethylester im Gradientensystem.

Ausbeute: 1.84 g (81.3 % d. Th.).

¹H-NMR (200MHz, DMSO): 0.73 (t, 6H), 1.16 (t, 3H), 1.61-1.82 (m, 4H), 2.50 (s, 3H), 3.01-3.18 (m, 1H), 4.00 (quar, 2H), 7.49 (t, 1H), 7.91 (dd, 1H), 8.12 (dd, 1H), 12.92 (s, 1H).

Beispiel 48A

2-(5-Amino-2-ethoxyphenyl)-5-methyl-7-(1-ethylpropyl)-3H-imidazo[5,1-f][1,2,4]-triazin-4-on



In Analogie zur Vorschrift des Beispiels 42A werden 1.84 g (4.77 mmol) der Verbindung aus Beispiel 47A in 150 g Ethanol mit 200 mg 10% Pd/C hydriert.

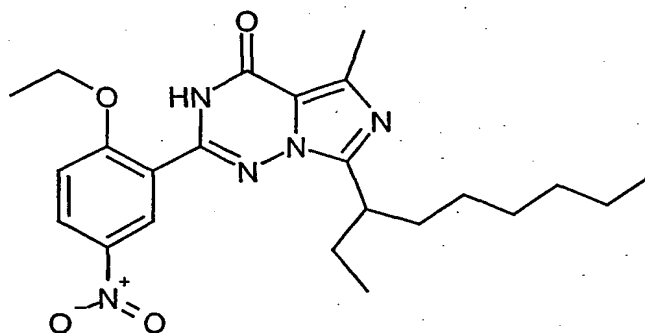
Ausbeute: 1.57 g (92.4 % d. Th.).

¹H-NMR (200MHz, DMSO): 0.75 (t, 6H), 1.24 (t, 3H), 1.66-1.84 (m, 4H), 2.50 (s, 3H), 3.11 (quin., 1H), 3.98 (quar, 2H), 4.93 (s, 2H), 6.71 (dd, 1H), 6.78 (d, 1H), 6.90 (d, 1H), 11.33 (s, 1H).

5

Beispiel 49A

2-(2-Ethoxy-5-nitrophenyl)-5-methyl-7-(2-ethylheptyl)-3H-imidazo[5,1-f][1,2,4]-triazin-4-on

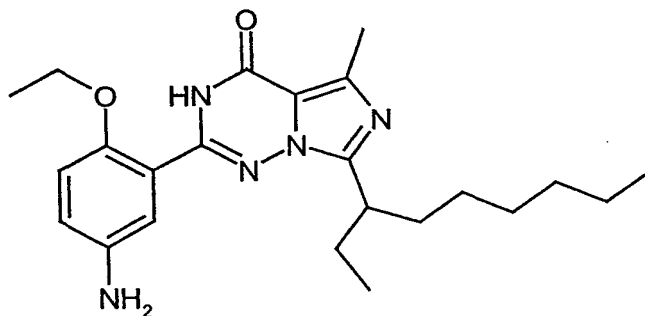


10 In Analogie zur Vorschrift des Beispiels 41A werden 3.0 g (7.57 mmol) der Verbindung aus Beispiel 23A in 42.5 ml Trifluoressigsäure und 10.7 ml 70 %iger Salpetersäure nitriert. Die Reinigung des Produktes erfolgt durch Chromatographie über 500 ml Kieselgel mit Cyclohexan unter Zusatz von Essigsäureethylester im Gradientensystem von 95:5 bis 40:60.

15 Ausbeute: 1.95 g (58.4 % d. Th.).
DC: R_f=0.65 (Cyclohexan:Essigester = 2:8).

Beispiel 50A

20 2-(5-Amino-2-ethoxyphenyl)-5-methyl-7-(2-ethylheptyl)-3H-imidazo[5,1-f][1,2,4]-triazin-4-on

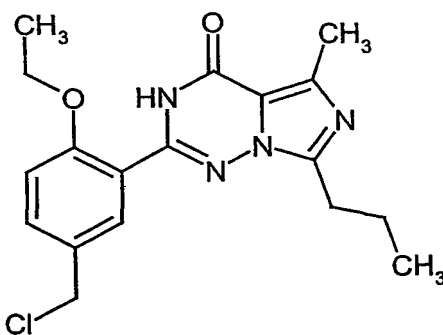


In Analogie zur Vorschrift des Beispiels 42A werden 1.95 g (4.42 mmol) der Verbindung aus Beispiel 49A in 120 g Ethanol mit 200 mg 10 % Pd/C hydriert. Nach der Chromatographie über 400 ml Kieselgel mit Cyclohexan unter Zusatz von Essigsäureethylester im Gradientensystem von 90:10 bis 40:60 erhält man 1.26 g (69.4 % d. Th.).

¹H-NMR (200MHz, DMSO): 0.70-0.83 (m, 6H), 1.11-1.80 (m, 12H), 1.62-1.81 (m, 3H), 2.50 (s, 3H), 3.11-3.25 (quin., 1H), 3.97 (quar, 2H), 4.95 (s, 2H), 6.70-6.80 (m, 2H), 6.90 (d, 1H), 11.35 (s, 1H).

Beispiel 51A

2-(2-Ethoxy-5-chlormethylphenyl)-5-methyl-7-n-propyl-3H-imidazo[5,1-f][1,2,4]-triazin-4-on



Eine Suspension von 1,50 g (4,8 mmol) der Verbindung aus Beispiel 16A und 0,43 g (4,8 mmol) Paraformaldehyd in 25 ml konz. HCl wurde 2 h auf 120°C erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde auf Eiswasser gegeben, zweimal mit Essigester und anschließend zweimal mit CH₂Cl₂ extrahiert. Die CH₂Cl₂-Phase wurde über MgSO₄ getrocknet und im Vakuum eingengt. Man erhielt 1,22 g (70,4 %) des gewünschten

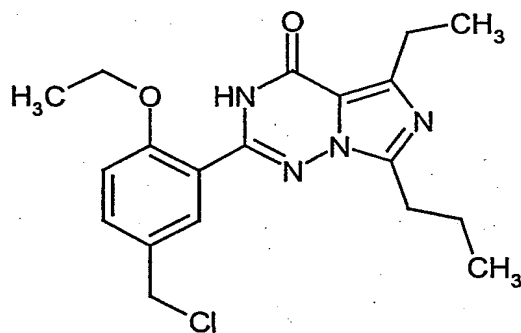
Produktes.

MS (DCI, NH₃): m/z (%) = 361 [M+H] (100)

¹H-NMR (200 MHz, D₆-DMSO): δ = 0,94 (t, 3H, CH₃); 1,32 (t, 3H, CH₃); 1,82 (g, 2H, CH₂); 2,61 (s, 3H, CH₃); 3,02 (t, 2H, CH₂); 4,12 (g, 2H, CH₂); 4,81 (s, 2H, CH₂); 7,21 (d, 1H); 7,57 - 7,65 (m, 2H); 12,22 (bs, 1H, NH).

Beispiel 52A

2-(2-Ethoxy-5-chlormethylphenyl)-5-ethyl-7-n-propyl-3H-imidazo[5,1-f][1,2,4]-triazin-4-on

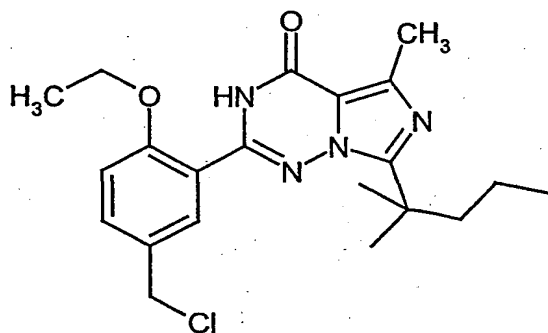


Die Herstellung erfolgt in Analogie zur Vorschrift des Beispiels 51A aus 1 g (3,06 mmol) der Verbindung aus Beispiel 17A und 276 mg (3,06 mmol) Para-formaldehyd.

Ausbeute: 732 mg (59,6 %)

Beispiel 53A

2-(2-Ethoxy-5-chlormethylphenyl)-5-methyl-7-(1,1-dimethylbutyl)-3H-imidazo[5,1-f][1,2,4]-triazin-4-on



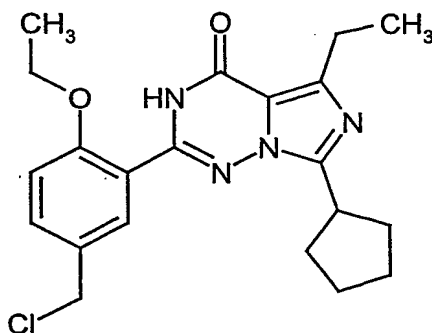
Die Herstellung erfolgt in Analogie zur Vorschrift des Beispiels 51A aus 1,5 g (4,2 mmol) der Verbindung aus Beispiel 19A und 380 mg (4,2 mmol) Paraformaldehyd.

Ausbeute: 850 mg (49,8%)

- 5 $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): 0,83 (t, 3H), 1,05 – 1,2 (m, 2H); 1,55 (s, 6H); 1,6 (t, 3H); 1,95 – 2,1 (m, 2H); 2,65 (s, 3H); 4,3 (quar., 2H); 4,62 (s, 2H); 7,05 (d, 1H); 7,53 (dd, 1H); 8,12 (d, 1H); 9,9 (s, 1H).

10 **Beispiel 54A**

2-(2-Ethoxy-5-chlormethylphenyl)-5-ethyl-7-cyclopentyl-3H-imidazo[5,1-f][1,2,4]-triazin-4-on



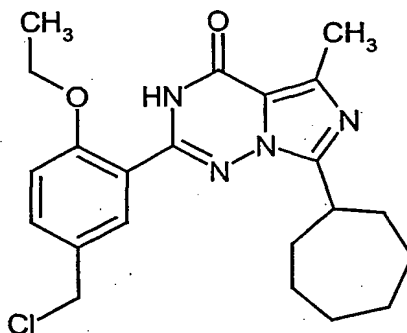
- 15 Eine Suspension aus 1.0 g (2.8 mmol) der Verbindung aus Beispiel 27A und 256 mg (2.8 mmol) Paraformaldehyd in 20 ml konz. HCl wurde 2 h auf 120°C erhitzt, wobei eine homogene Lösung entstand. Man goss auf Eiswasser, extrahierte zweimal mit CH_2Cl_2 , trocknete die organische Phase über MgSO_4 und engte im Vakuum ein. Durch Umkristallisation aus CH_2Cl_2 / Ether erhielt man 314 mg (27.6 %) des gewünschten Produktes. Durch Einengen der Mutterlauge fielen weitere 806 mg
- 20 (70.9 %) Produkt an.

MS (EI): m/z (%) = 400 [M^+] (28)

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): δ = 1.50 (t, 3H, CH_3), 1.61 (t, 3H, CH_3), 1.62 - 2.45 (m, 8H, 4 x CH_2), 3.33 (t, 2H, CH_2), 3.91 (m, 1H, CH), 4.28 (g, 2H, CH_2O), 4.61 (s, 2H, CH_2), 7.10 (d, 1H), 7.63 (dd, 1H), 8.15 (d, 1H), 10.51 (bs, 1H, NH).

Beispiel 55A

2-(2-Ethoxy-5-chlormethylphenyl)-5-methyl-7-cycloheptyl-3H-imidazo[5,1-f][1,2,4]-triazin-4-on



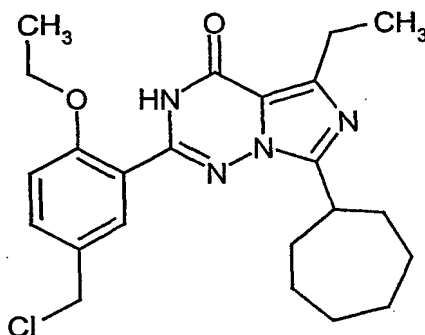
- 5 Eine Suspension aus 600 mg (1.6 mmol) der Verbindung aus Beispiel 28A und 147 mg (1.6 mmol) Paraformaldehyd in 10 ml konz. HCl wurde insgesamt 4 h auf 120°C erhitzt, wobei zwischenzeitlich aufschäumendes Reaktionsprodukt vom Kühler gespült wurde. Das Gemisch wurde auf Eiswasser gegossen, die wässrige Phase zweimal mit Essigester extrahiert und die organische Phase über MgSO₄ getrocknet. Nach dem Einengen wurde der Rückstand mit Ether verrieben und vom ausfallenden Produkt abfiltriert. Man erhielt 558 mg eines 9:1 - Gemisches aus Produkt und Edukt und nochmals 189 mg (26.5 %) Produkt durch Einengen der Mutterlauge.

MS (DCI, NH₃): m/z (%) = 415 [M + H] (100)

- 15 ¹H-NMR (200 MHz, D₆-DMSO): δ = 1.30 (t, 3H, CH₃), 1.45 - 2.15 (m, 12H, 6 x CH₂), 2.60 (s, 3H, CH₃), 3.45 (m, 1H, CH), 4.13 (g, 2H, CH₂), 4.82 (s, 2H, CH₂), 7.19 (dd, 1H), 7.62 (m, 2H), 12.18 (bs, 1H, NH).

20 **Beispiel 56A**

2-(2-Ethoxy-5-chlormethylphenyl)-5-ethyl-7-cycloheptyl-3H-imidazo[5,1-f][1,2,4]-triazin-4-on



Analog Beispiel 51A wurden 100 mg (0.26 mmol) der Verbindung aus Beispiel 29A in 2 ml konz. HCl mit 23.7 mg (0.26 mmol) Paraformaldehyd 2 h bei 120°C erhitzt. Chromatographische Reinigung (Gradient: CH₂Cl₂ : MeOH = 1 ----> 50 : 1) lieferte

5 60.8 mg (53.9 %) des gewünschten Produktes.

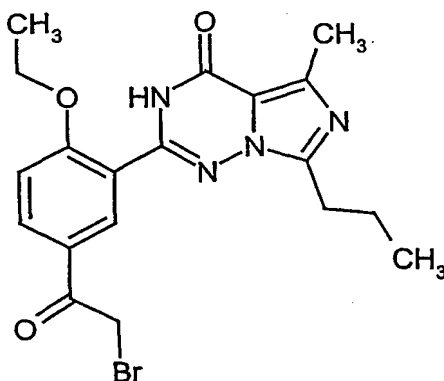
MS (DCI, NH₃): m/z (%) = 429 [M + H] (100)

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 1.32 (t, 3H, CH₃), 1.58 (t, 3H, CH₃), 1.60 - 2.08 (m, 12H, 6 x CH₂), 3.02 (g, 2H, CH₂), 3.44 (m, 1H, CH), 4.26 (g, 2H, CH₂O), 4.63 (s, 2H, CH₂), 7.06 (d, 1H), 7.54 (dd, 1H), 8.16 (d, 1H), 9.84 (bs, 1H, NH).

10

Beispiel 57A

2-[5-(2-bromacetyl)-2-ethoxyphenyl]-5-methyl-7-propyl-3H-imidazo[5,1-f][1,2,4]-triazin-4-o



15

Zu einer auf 0°C gekühlten Lösung aus 4g (12.8 mmol) der Verbindung aus Beispiel 16A in 80 ml CH₂Cl₂ wurden zunächst 5.17g (25.6 mmol) Bromacetyl bromid zuge- tropft und anschließend 5.12g (38.4 mmol) AlCl₃ portionsweise zugegeben. Nach dem Erwärmen auf Raumtemperatur wurde 30 Min. nachgerührt und 2 h unter Rück-

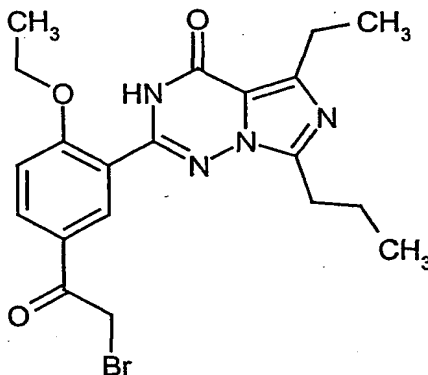
fluss erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde auf Eiswasser gegeben und einmal mit CH_2Cl_2 extrahiert, die organische Phase mit ges. NaCl -Lsg. gewaschen und über MgSO_4 getrocknet. Nach dem Einengen im Vakuum wurde mit Ether verrührt und das Produkt abgesaugt. Man erhielt 6.2 g ($> 95\%$) des gewünschten Produktes als Gemisch aus Phenacylbromid und Phenacylchlorid.

MS (ESI): $m/z = 435$ [$\text{M}(\text{Br}) + \text{H}$] (100), 389 [$\text{M}(\text{Cl}) + \text{H}$] (85)

^1H -NMR (200 MHz, D_6 -DMSO) : $\delta = 0.94$ (t, 3H, CH_3), 1.32 (t, 3H, CH_3), 1.78 (m, 2H, CH_2), 2.61 (s, 3H, CH_3), 3.03 (t, 2H, CH_2), 4.25 (g, 2H, CH_2), 4.89 (s, 2H, $\text{CH}_2\text{-Br}$), 5.18 (s, 2H, $\text{CH}_2\text{-Cl}$), 7.34 (d, 1H), 8.07 - 8.25 (m, 2H), 12.40 (bs, 1H, NH)

Beispiel 58A

2-[5-(2-bromacetyl)-2-ethoxyphenyl]-5-ethyl-7-propyl-3H-imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4-on

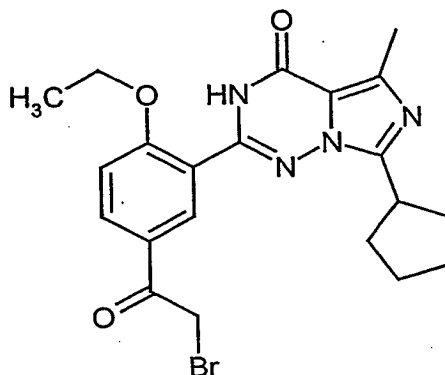


Zu einer auf 0°C gekühlten Lösung aus 1g (3.1 mmol) der Verbindung aus Beispiel 17A in 80 ml CH_2Cl_2 wurden 1.2 g (6.1 mmol) Bromacetyl bromid zugetropft und portionsweise 1.2 g (9.1 mmol) AlCl_3 zugegeben. Man erwärmte auf Raumtemperatur (30 Min.), erhitze dann für 2 h auf Rückfluss und goss das Reaktionsgemisch vorsichtig auf Eiswasser. Nach der Extraktion mit CH_2Cl_2 , dem Trocknen über MgSO_4 und Einengen im Vakuum, wurde der Rückstand mit Ether verrieben. Man erhielt 1.33 g (nach LC-MS = 33 % ig) des gewünschten Produktes, welches ohne weitere Reinigung weiter umgesetzt wurde.

MS (ESI): m/z (%) = 447 [$\text{M} + \text{H}$] (100)

Beispiel 59A

2-[5-(2-bromacetyl)-2-ethoxyphenyl]-5-methyl-7-cyclopentyl-3H-imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4-on



5

Die Verbindung wurde analog der Verbindung aus Beispiel 57A aus 1 g (2,95 mmol) der Verbindung aus Beispiel 25A und 1,19 g (5,9 mmol) Bromacetylbromid in Gegenwart von 1,18 g (8,86 mmol) Aluminiumtrichlorid erhalten.

Fp.: 186°C (Essigsäureethylester/Ether)

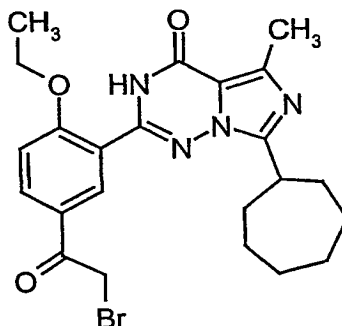
10

Ausbeute: 770 mg (57%)

Beispiel 60A

2-[5-(2-bromacetyl)-2-ethoxyphenyl]-5-methyl-7-cycloheptyl-3H-imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4-on

15



Analog Beispiel 57A wurden 1.36g (3.7 mmol) der Verbindung aus Beispiel 28A mit 1.5g (7.4 mmol) Bromacetylbromid und 1.48g (1.1 mmol) Aluminiumtrichlorid umgesetzt. Nach dem Verrühren mit Ether erhielt man 1.2 g (66.3 %) des gewünschten

Produktes.

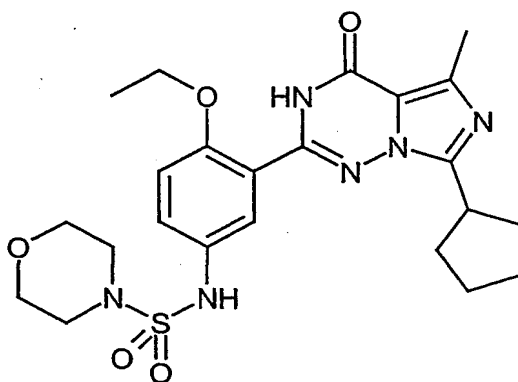
MS (DCI / NH₃): m/z (%) = 487 [M + H] (27 %)

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 1.63 (t, 3H, CH₃), 1.75 (bs, 6H), 1.89 - 2.42 (m, 6H), 2.94 (s, 3H, CH₃), 3.75 (m, 1H, CH), 4.37 (s, 2H, CH₂-Br), 4.43 (g, 2H, CH₂),
5 4.63 (s, 2H, CH₂Cl), 7.23 (d, 1H), 8.25 (dd, 1H), 8.35 (d, 1H), 10.38 (bs, 1H, NH)

Herstellungs der Wirkstoffe

Beispiel 1

2-[2-Ethoxy-5-(4-morpholinyl-sulfonamido)-phenyl]-5-methyl-7-cyclopentyl-3H-imidazo-[5,1-f][1,2,4]-triazin-4-on



250 mg (0.71 mmol) der Aminoverbindung aus Beispiel 42A werden in 10 g Dichlormethan gelöst, auf 0°C gekühlt und mit 525 mg (2.83 mmol) Morpholin-N-sulfonsäurechlorid gelöst in 5 g Dichlormethan unter Argon versetzt. Nach 30 Minuten Rühren ohne Kühlung werden 336 mg (4.24 mmol) Pyridin p.a. zuge-
10 tropft. Nach weiteren 30 Minuten werden nochmals 3.4 ml Pyridin zuge-
tropft und bei Raumtemperatur über Nacht gerührt. Die Reaktionslösung wird im Vakuum bei 40°C eingengt, wobei sich die Lösung tiefrot verfärbt. Der Ansatz wird mit 20 ml Ammoniumchloridlösung unter Zusatz von wenig Natriumhydrogencarbonatlösung
15 ca. 10 Minuten gerührt, 4 mal mit Essigsäureethylester extrahiert, getrocknet und ein-
geengt. Das rote Öl wird in 10 ml Toluol gelöst, auf 100 ml Kieselgel aufgetragen und mit Toluol/Essigsäureethylester im Gradientensystem von 80:20 bis 20:80 chromatographiert. Die gewünschten Fraktionen werden vereinigt, eingengt und im Vakuum getrocknet.

20 Ausbeute: 211 mg (59.0% d. Th.).

¹H-NMR (200 MHz, DMSO): 1.31 (t, 3H), 1.55-2.10 (m, 8H), 2.48 (s, 3H), 3.10 (m, 4H), 3.41-3.51 (quin., 1H), 3.55 (m, 4H), 4.09 (quar, 2H), 7.10-7.26 (m, 2H), 7.38 (dd, 1H), 9.90 (s, 1H), 11.51 (s, 1H);

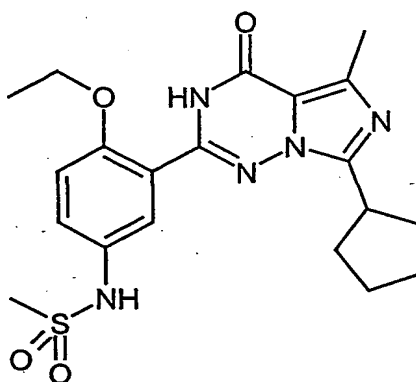
HPLC (analytisch): 99.9% RT: 3.62 min, Säule: Nucleosil C18 (125X4mm), Lauf-
25 mittel: 0.01m H₃PO₄/ Acetonitril (Gradient), Fluss:2ml/min, 200-400nm.

In Analogie zur Vorschrift des Beispiels 1 werden folgende Verbindungen hergestellt (Beispiel 2 bis Beispiel 12):

5

Beispiel 2

2-[2-Ethoxy-5-(4-methansulfonylamino)-phenyl]-5-methyl-7-cyclopentyl-3H-imidazo-[5,1-f][1,2,4]-triazin-4-on



10 150 mg (0.42 mmol) der Verbindung aus Beispiel 42A werden mit 72.9 mg (0.64 mmol) Methansulfonsäurechlorid umgesetzt.

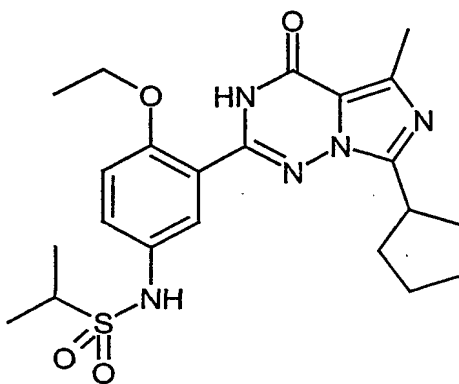
Ausbeute: 172 mg (93.9% d. Th.).

¹H-NMR (200 MHz, DMSO): 1.30 (t, 3H), 1.59-2.03 (m, 8H), 2.47 (s, 3H), 2.97 (s, 3H), 3.47 (quin., 1H), 3.99-4.14 (m, 2H), 7.17 (d, 1H), 7.33-7.40 (dd, 2H).

15

Beispiel 3

2-[2-Ethoxy-5-(4-isopropylsulfonylamino)-phenyl]-5-methyl-7-cyclopentyl-3H-imidazo-[5,1-f][1,2,4]-triazin-4-on



100 mg (0.28 mmol) der Verbindung aus Beispiel 42A werden mit 60.5 mg (0.42 mmol) Isopropylsulfonylchlorid umgesetzt.

Ausbeute: 112 mg (86.1% d. Th.).

5 MS (DCI): 460 (M+H).

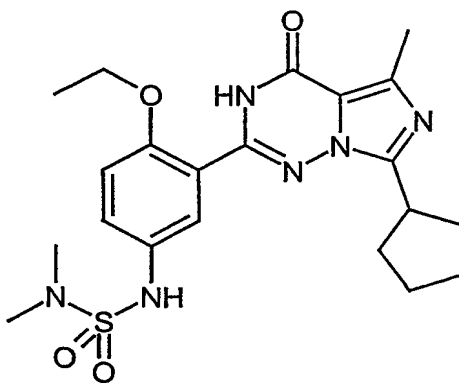
HPLC (analytisch): 81.6% RT: 5.85 min, Säule: Nucleosil C18 (125X4mm), Laufmittel: 0.01m H₃PO₄/ Acetonitril (Gradient), Fluss: 2ml/min, 200-400nm,

DC: R_f=0.55 (Cyclohexan:Essigsäureethylester = 2:8).

10

Beispiel 4

2-[5-(4-N,N-Dimethylsulfamoylamino)-2-ethoxyphenyl]-5-methyl-7-cyclopentyl-3H-imi-dazo-[5,1-f][1,2,4]-triazin-4-on



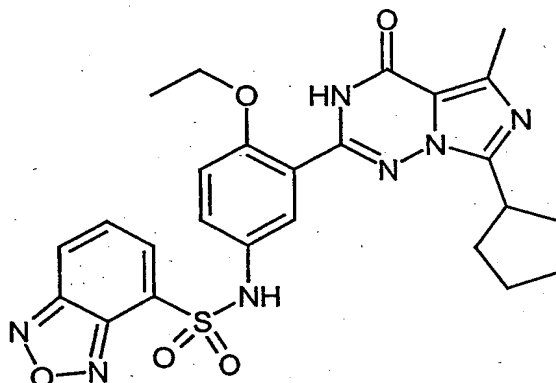
15 100 mg (0.28 mmol) der Verbindung aus Beispiel 42A werden mit 183 mg (1.27 mmol) N,N-Dimethylsulfamoylchlorid und 0.30 ml (3.71 mmol) Pyridin 2 Tage lang verrührt. Ausbeute: 90.8 mg (69.7% d. Th.).

¹H-NMR (300 MHz, DMSO): 1.30 (t, 3H), 1.59-2.07 (m, 8H), 2.47 (s, 3H), 2.70 (s,

6H), 3.45 (quin., 1H), 4.07 (quar, 2H), 7.10 (d, 1H), 7.32 (dd, 1H), 7.39 (d, 1H);
MS (DCI): 461 (M+H).

5 Beispiel 5

2-[2-Ethoxy-5-(benzofurazan-4-sulfonylamino)-phenyl]-5-methyl-7-cyclopentyl-3H-imidazo-[5,1-f][1,2,4]-triazin-4-on



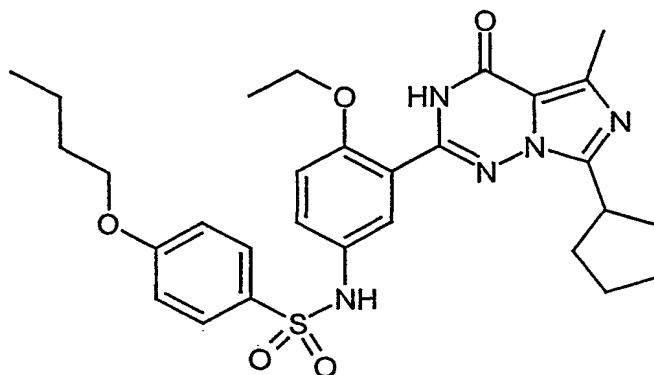
120 mg (0.34 mmol) der Verbindung aus Beispiel 42A werden mit 111 mg
10 (0.509 mmol) Benzofurazan-4-sulfonylchlorid und 0.17 ml (2.10 mmol) Pyridin umgesetzt. Ausbeute: 109 mg (60.1% d. Th.).

¹H-NMR (200 MHz, DMSO): 1.10 (t, 3H), 1.63-2.05 (m, 8H), 2.45 (s, 3H), 3.39 (quin., 1H), 4.00 (quar, 2H), 7.04 (d, 1H), 7.12-7.28 (m, 2H), 7.70 (dd, 1H), 8.09 (d, 1H), 8.38 (d, 1H), 10.84 (s, 1H), 11.39 (s, 1H);

15 MS (DCI): 536 (M+H).

Beispiel 6

2-[5-(4-n-Butoxybenzolsulfonylamino)-2-ethoxyphenyl]-5-methyl-7-cyclopentyl-
20 3H-imidazo-[5,1-f][1,2,4]-triazin-4-on



150 mg (0.424 mmol) der Verbindung aus Beispiel 42A werden mit 186 mg (0.747 mmol) 4-(n-Butoxy)-benzolsulfonylchlorid und 0.34 g (4.30 mmol) Pyridin in 6 ml Tetrahydrofuran umgesetzt.

5 Ausbeute: 99.5 mg (41.4 % d. Th.).

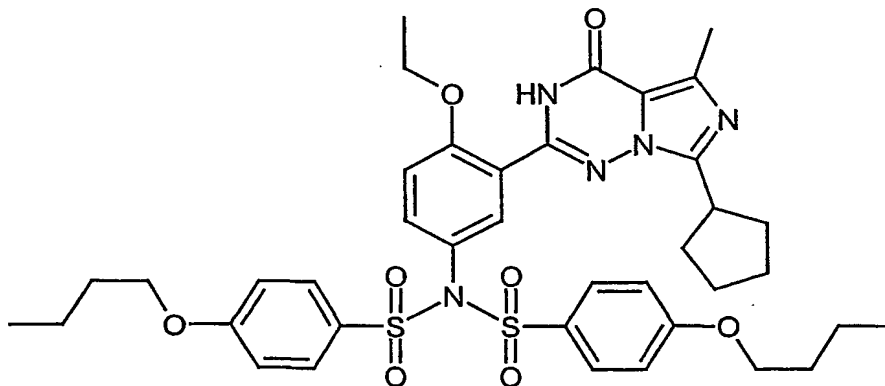
^1H NMR (300 MHz, DMSO): 0.92 (t, 3H), 1.25 (t, 3H), 1.40 (hex., 2H), 1.60-2.05 (m, 10H), 2.45 (s, 3H), 3.43 (quin., 1H), 4.00 (m, 4H), 7.03 (dd, 3H), 7.15-7.28 (m, 2H), 7.67 (d, 2H), 10.03 (s, 1H), 11.43 (s, 1H);

MS (ESI): 566 (M+H).

10

Beispiel 7

2-[5-Bis(N,N-4-Butoxybenzol-sulfonyl)amino-2-ethoxy-phenyl]-5-methyl-7-cyclopentyl-3H-imidazo[5,1-f][1,2,4]-triazin-4-on

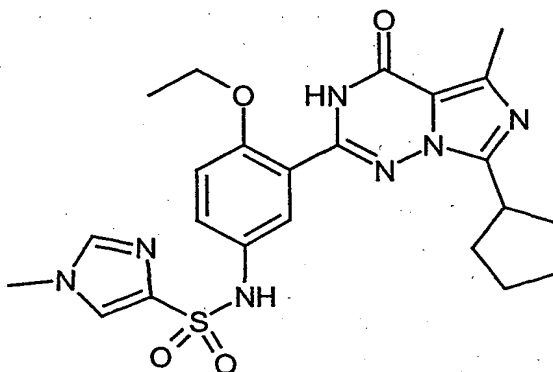


15

Als Nebenprodukt im Beispiel 6 werden 63.3 mg (19.2% d. Th.) Bis-Derivat isoliert.
 ^1H NMR (200 MHz, DMSO): 0.95 (t, 6H), 1.30-1.52 (m, 8H), 1.65-2.03 (m, 11H),
2.47 (s, 3H), 3.47 (quin., 1H), 4.04-4.21 (m, 6H), 7.06-7.25 (m, 7H), 7.72 (d, 4H),
11.54 (s, 1H);
5 MS (ESI): 778 (M+H).

Beispiel 8

2-[2-Ethoxy-5-(1-methylimidazol-4-sulfonylamino)-phenyl]-5-methyl-7-cyclopentyl-
10 3H-imidazo-[5,1-f][1,2,4]-triazin-4-on

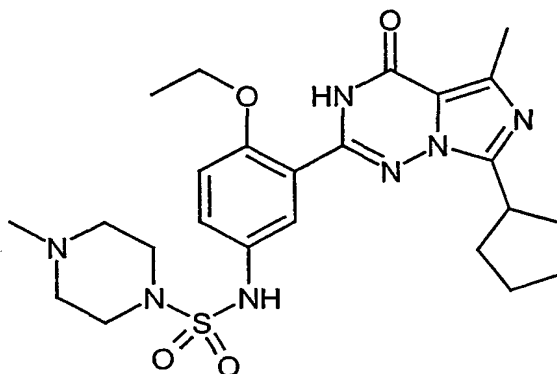


150 mg (0.424 mmol) der Verbindung aus Beispiel 42A werden mit 307 mg
(1.70 mmol) 1-Methyl-imidazol-4-sulfonylchlorid und 0.34 ml (4.24 mmol) Pyridin
in 5 ml Tetrahydrofuran umgesetzt.
15 Ausbeute: 155 mg (73.8% d. Th.).
 ^1H NMR (200 MHz, DMSO): 1.27 (t, 3H), 1.55-2.10 (m, 8H), 2.47 (s, 3H), 3.47
(quint., 1H), 3.65 (s, 3H), 4.02 (quar, 2H), 7.05 (d, 1H), 7.30 (dd, 2H), 7.75 (dd, 2H),
10.13 (s, 1H), 11.47 (s, 1H);
MS (ESI): 498 (M+H).

20

Beispiel 9

2-[2-Ethoxy-5-(4-methyl-piperazin-1-yl-sulfonylamino)-phenyl]-5-methyl-7-cyclo-
pentyl-3H-imidazo-[5,1-f][1,2,4]-triazin-4-on



120 mg (0.34 mmol) der Verbindung aus Beispiel 42A werden mit 319 mg (1.36 mmol) 4-Methyl-1-piperazinsulfonylchlorid in 8 ml (98.9 mmol) Pyridin über Nacht umgesetzt.

5 Ausbeute: 25.8 mg (14.7% d. Th.).

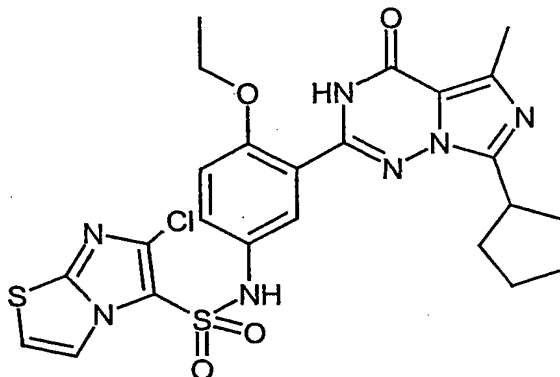
^1H NMR (200 MHz, CDCl_3): 1.56 (t, 3H), 1.65-2.20 (m, 9H), 2.27 (s, 3H), 2.42 (t, 4H), 2.62 (s, 3H), 3.30 (t, 4H), 3.62 (quin., 1H), 4.22 (quar, 2H), 7.02 (d, 1H), 7.40 (dd, 1H), 7.97 (d, 1H), 10.00 (s, 1H);

MS (ESI): 516 (M+H).

10

Beispiel 10

2-[5-(6-Chlorimidazo(2.1-b)-thiazol-5-sulfonylamino)-2-ethoxy-phenyl]-5-methyl-7-cyclopentyl-3H-imidazo[5,1-f][1,2,4]-triazin-4-on



15

149 mg (0.42 mmol) der Verbindung aus Beispiel 42A werden mit 328 mg (1.28 mmol) 6-Chlorimidazo(2.1-b)-thiazol-5-sulfonylchlorid und 0.68 ml (8.41 mmol) Pyridin in Tetrahydrofuran zunächst bei Raumtemperatur und an-

schließlich bei 50°C umgesetzt.

Ausbeute: 9.6 mg (4.0% d. Th.).

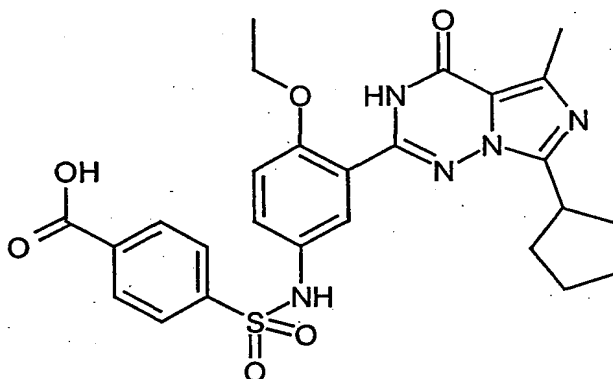
MS (ESI): 574 (M+H),

DC: R_f =0.54 (Toluol:Essigsäureethylester = 2:8).

5

Beispiel 11

2-[5-(4-Carboxybenzol-sulfonylamino)-2-ethoxy-phenyl]-5-methyl-7-cyclopentyl-3H-imidazo[5,1-f][1,2,4]-triazin-4-on



10

100 mg (0.283 mmol) der Verbindung aus Beispiel 42A werden mit 187 mg (0.849 mmol) 4-Chlorsulfonyl-benzoesäure und 224 mg (2.83 mmol) Pyridin in 6 ml Tetrahydrofuran über Nacht umgesetzt.

Ausbeute: 131 mg (85.9% d. Th.).

15

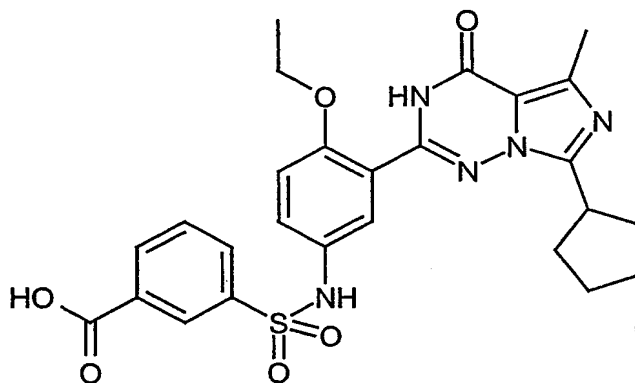
MS (DCI/NH₃): 538 (M+H),

HPLC (analytisch): 89.6% RT: 5.66 min, Säule: Nucleosil C18 (125X4mm), Laufmittel: 0.01m H₃PO₄/ Acetonitril (Gradient), Fluss:2ml/min, 200-400nm;

DC: R_f =0.30 (Essigsäureethylester:Methanol = 2:8).

Beispiel 12

2-[5-(3-Carboxybenzol-sulfonylamido)-2-ethoxy-phenyl]-5-methyl-7-cyclopentyl-3H-imidazo[5,1-f][1,2,4]-triazin-4-on



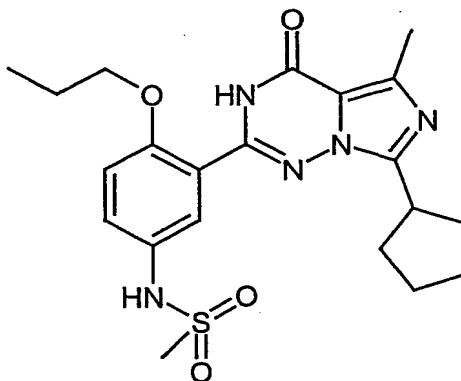
- 5 100 mg (0.283 mmol) der Verbindung aus Beispiel 42A werden mit 187 mg (0.849 mmol) 3-Chlorsulfonyl-benzoesäure und 224 mg (2.829 mmol) Pyridin in 6 ml Tetrahydrofuran über Nacht umgesetzt.

Ausbeute: 110 mg (72.0% d. Th.).

- 10 ¹H NMR (200 MHz, DMSO): 1.25 (t, 3H), 1.57-2.08 (m, 8H), 2.47 (s, 3H), 3.37 (m, 1H), 4.02 (quar, 2H), 7.09 (d, 1H), 7.17 (m, 2H), 7.70 (t, 1H), 7.92 (d, 1H), 8.15 (d, 1H), 8.31 (s, 1H), 10.30 (s, 1H), 11.42 (s, 1H), 13.52 (s, 1H);
MS (DCI/NH₃): 538 (M+H).

Beispiel 13

- 15 2-(5-Methylsulfonylamino-2-propoxy-phenyl)-5-methyl-7-cyclopentyl-3H-imidazo[5,1-f][1,2,4]-triazin-4-on



300 mg (0.816 mmol) der Aminoverbindung aus Beispiel 44A werden in 10 ml Dichlormethan unter Eiskühlung mit 646 mg (8.16 mmol) Pyridin versetzt und nach 15 Minuten Nachrührzeit 140 mg (1.23 mmol) Methansulfonsäurechlorid tropfenweise zugegeben. Nach 2.5 Stunden Rühren bei Raumtemperatur werden in den Ansatz 60 ml Dichlormethan, 30 ml Wasser und 20 ml NH₄Cl-Lösung eingerührt, die organische Phase abgetrennt, die wässrige Phase nochmals mit Dichlormethan extrahiert, die organischen Phasen vereinigt, mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, getrocknet und eingeeengt. Nach Chromatografie an 100 ml Kieselgel mit Dichlormethan unter Zusatz von Methanol als Lösungsmittelgradient erhält man 315 mg (86.7 % d. Th.).

¹H-NMR (200MHz, DMSO): 0.91 (t, 3H), 1.58-2.09 (m, 10H), 2.44 (s, 3H), 2.98 (s, 3H), 3.49 (quin., 1H), 4.00 (t, 2H), 7.18 (d, 1H), 7.35 (dd, 2H), 9.62 (s, 1H), 11.50 (s, 1H);

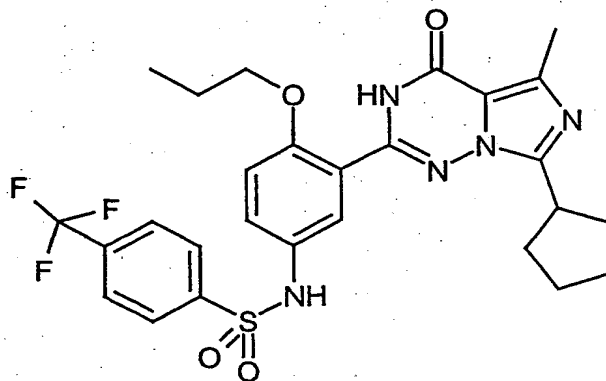
MS (ESI): 446 (M+H),

DC: R_f=0.30 (Toluol:Essigsäureethylester = 6:4).

In Analogie zur Vorschrift des Beispiels 19 werden folgende Verbindungen hergestellt (Beispiel 14 bis Beispiel 24):

Beispiel 14

2-[2-Propoxy-5-(3-trifluormethylbenzolsulfonamido)-phenyl]-5-methyl-7-cyclopentyl-3H-imidazo[5,1-f][1,2,4]-triazin-4-on



120 mg (0.327 mmol) der Verbindung aus Beispiel 44A werden mit 120 mg (0.49 mmol) 3-(Trifluormethyl)-benzolsulfonsäurechlorid und 0.28 ml (3.27 mmol) Pyridin in 5 ml Tetrahydrofuran über Nacht umgesetzt.

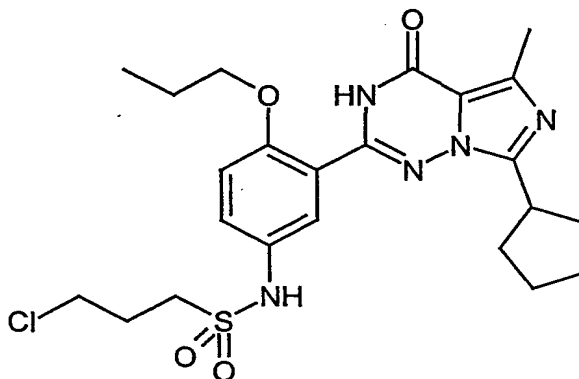
Ausbeute: 128 mg (68.3% d. Th.).

- 5 ^1H NMR (400 MHz, DMSO): 0.90 (t, 3H), 1.65 (m, 4H), 1.80 (m, 4H), 1.95 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 3.43 (quin., 1H), 3.93 (t, 2H), 7.06 (d, 1H), 7.12-7.26 (m, 2H), 7.82 (t, 1H), 7.98 (t, 1H), 8.03 (d, 2H), 10.36 (s, 1H), 11.37 (s, 1H);
MS (DCI/ NH_3): 576 (M+H).

10

Beispiel 15

2-[5-(3-Chlorpropansulfonamido)-2-propoxy-phenyl]-5-methyl-7-cyclopentyl-3H-imidazo[5,1-f][1,2,4]-triazin-4-on



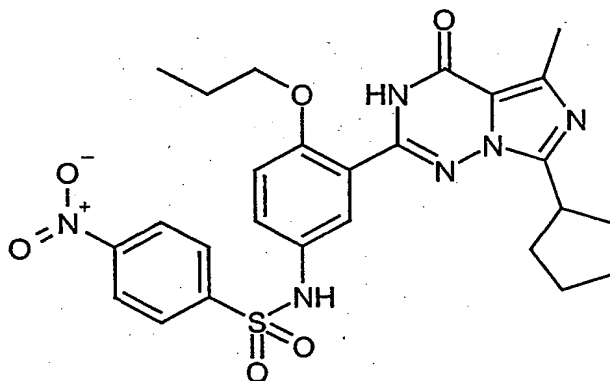
- 15 368 mg (1.0 mmol) der Verbindung aus Beispiel 44A werden mit 266 mg (1.5 mmol) 3-Chlorpropansulfonsäurechlorid und 0.81 ml (10.0 mmol) Pyridin in 12 ml Dichlormethan in 3 Stunden umgesetzt.

Ausbeute: 508 mg (85.7% d. Th.).

- 20 ^1H NMR (200 MHz, DMSO): 0.92 (t, 3H), 1.55-2.22 (m, 12H), 2.47 (s, 3H), 3.20 (t, 2H), 3.47 (quin., 1H), 3.75 (t, 2H), 3.97 (t, 2H), 7.18 (d, 1H), 7.39 (dd, 2H), 9.80 (s, 1H), 11.47 (s, 1H);
MS (ESI): 508 (M+H).

Beispiel 16

2-[5-(p-Nitrobenzolsulfonamido)-2-propoxy-phenyl]-5-methyl-7-cyclopentyl-3H-imidazo[5,1-f][1,2,4]-triazin-4-on



- 5 150 mg (0.408 mmol) der Verbindung aus Beispiel 44A werden mit 136 mg (0.612 mmol) p-Nitrobenzolsulfonsäurechlorid und 0.33 ml (4.08 mmol) Pyridin in 6 ml Tetrahydrofuran über Nacht umgesetzt.

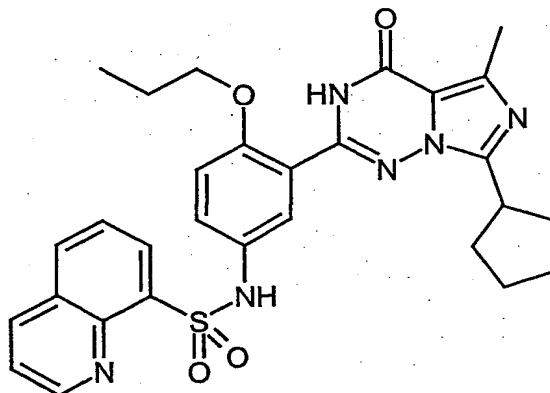
Ausbeute: 205 mg (91.1 % d. Th.).

- 10 ¹H NMR (300 MHz, DMSO): 0.90 (t, 3H), 1.57-2.02 (m, 10H), 2.45 (s, 3H), 3.40 (quin., 1H), 3.92 (t, 2H), 7.08 (d, 1H), 7.23 (t, 2H), 7.97 (d, 2H), 8.38 (d, 2H), 10.52 (s, 1H), 11.43 (s, 1H);

MS (DCI/NH₃): 553 (M+H).

15 **Beispiel 17**

2-[5-(Chinolin-8-sulfonamido)-2-propoxy-phenyl]-5-methyl-7-cyclopentyl-3H-imidazo [5,1-f][1,2,4]-triazin-4-on



150 mg (0.408 mmol) der Verbindung aus Beispiel 44A werden mit 221 mg (0.96 mmol) Chinolin-8-sulfonsäurechlorid und 0.33 ml (4.08 mmol) Pyridin in 8 ml Tetrahydrofuran über Nacht umgesetzt.

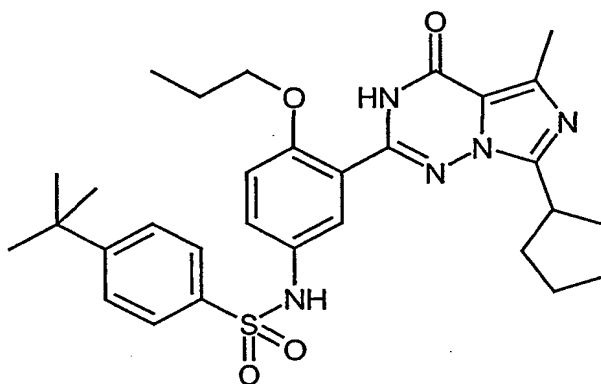
Ausbeute: 180 mg (79.0% d. Th.).

- 5 ^1H NMR (200 MHz, DMSO): 0.85 (t, 3H), 1.50-2.03 (m, 10H), 2.43 (s, 3H), 3.30 (m, 1H), 3.82 (t, 2H), 6.93 (d, 1H), 7.17 (m, 2H), 7.63-7.77 (m, 2H), 8.30 (m, 2H), 8.53 (dd, 1H), 9.17 (dd, 1H), 9.90-10.17 (bs, 1H), 11.17-11.43 (bs, 1H);
MS : 559 (M+H).

10

Beispiel 18

2-[5-(4-tert.-Butylbenzolsulfonamido)-2-propoxy-phenyl]-5-methyl-7-cyclopentyl-3H-imidazo [5,1-f][1,2,4]-triazin-4-on



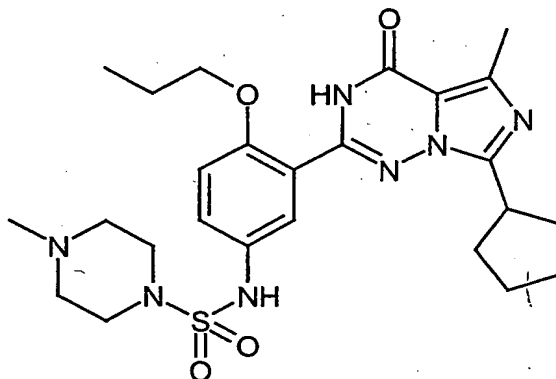
- 15 150 mg (0.408 mmol) der Verbindung aus Beispiel 44A werden mit 143 mg (0.612 mmol) 4-tert.-Butylbenzolsulfonsäurechlorid und 0.33 ml (4.08 mmol) Pyridin in 8 ml Tetrahydrofuran in 1 Stunde umgesetzt.

Ausbeute: 203 mg (88.0% d. Th.).

- 20 ^1H NMR (200 MHz, DMSO): 0.91 (t, 3H), 1.25 (s, 9H), 1.55-2.12 (m, 10H), 2.47 (s, 3H), 3.45 (quint., 1H), 3.93 (t, 2H), 7.07 (d, 1H), 7.20-7.30 (m, 2H), 7.57 (d, 2H), 7.70 (d, 2H), 10.25 (bs, 1H), 1.41 (bs, 1H);
MS (DCI/NH₃): 564 (M+H).

Beispiel 19

2-[5-(4-Methyl-piperazin-1-yl-sulfonylamino)-2-propoxy-phenyl]-5-methyl-7-cyclopentyl-3H-imidazo [5,1-f][1,2,4]-triazin-4-on



- 5 150 mg (0.408 mmol) der Verbindung aus Beispiel 44A werden mit 576 mg (2.45 mmol) 4-Methyl-1-piperazinsulfonylchlorid in 6.6 ml (81.6 mmol) Pyridin 3.5 Stunden lang behandelt.

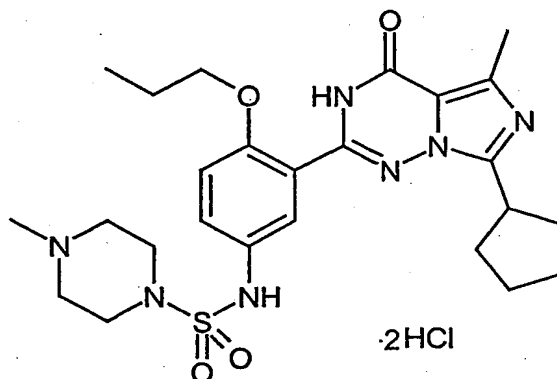
Ausbeute: 106 mg (48.8 % d. Th.).

- 10 ¹H NMR (300 MHz, DMSO): 0.93 (t, 3H), 1.53-2.10 (m, 10H), 2.17 (s, 3H), 2.27 (s, 4H), 2.47 (s, 3H), 3.08 (s, 4H), 3.48 (quin., 1H), 3.97 (t, 2H), 7.13 (d, 1H), 7.32 (dd, 1H), 7.40 (d, 1H), 9.87 (s, 1H), 11.48 (s, 1H);

MS (ESI): 530 (M+H).

15 **Beispiel 20**

2-[5-(4-Methyl-piperazin-1-yl-sulfonylamino)-2-propoxy-phenyl]-5-methyl-7-cyclopentyl-3H-imidazo [5,1-f][1,2,4]-triazin-4-on-Dihydrochlorid



·2HCl

62.9 mg (0.119 mmol) der Verbindung aus Beispiel 19 werden in 5 ml Dichlormethan gelöst, über eine kleine Glasfritte filtriert und mit 1 ml Dichlormethan nachgewaschen. Das Filtrat wird mit 1 ml 1M HCl in Ether tropfenweise versetzt, wobei eine zum Teil schmierige Fällung entsteht, die durch weiteres Rühren und Kratzen kristallin wird. Nach 15 Minuten Rühren in 15 ml Ether wird das kristalline Produkt abgesaugt, mit Ether nachgewaschen und im Hochvakuum getrocknet.

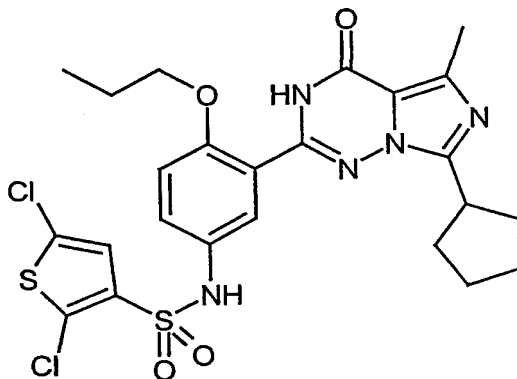
Ausbeute: 36.3 mg (50.2% d. Th.).

MS (ESI): 530 (M+H) für freie Base,

HPLC (analytisch): 97.4% RT: 4.70 min, Säule: Nucleosil C18 (125X4mm), Laufmittel: 0.01m H₃PO₄/ Acetonitril (Gradient), Fluss: 2ml/min, 200-400nm.

Beispiel 21

2-[5-(2,5-Dichlorthiophen-3-sulfonamido)-2-propoxy-phenyl]-5-methyl-7-cyclopentyl-3H-imidazo [5,1-f][1,2,4]-triazin-4-on



150 mg (0.408 mmol) der Verbindung aus Beispiel 44A werden mit 308 mg (1.224 mmol) 2,5-Dichlorthiophen-3-sulfonylchlorid und 0.33 ml (4.08 mmol) Pyridin in Tetrahydrofuran in 4 Stunden umgesetzt.

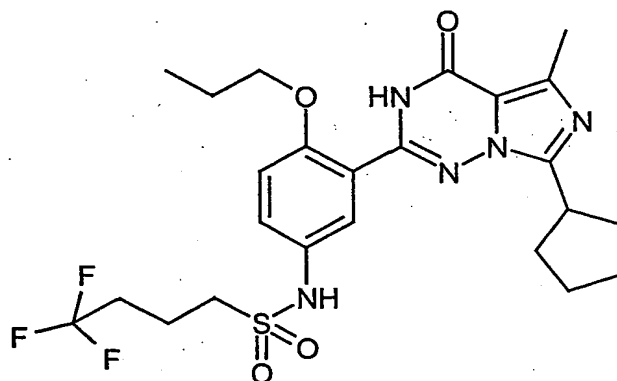
Ausbeute: 66.1 mg (27.8% d. Th.).

¹H NMR (300 MHz, DMSO): 0.93 (t, 3H), 1.58-2.10 (m, 10H), 2.45 (s, 3H), 3.47 (quin., 1H), 3.97 (t, 2H), 7.12 (d, 1H), 7.22-7.31 (m, 3H), 10.57 (s, 1H), 11.48 (s, 1H);

MS (ESI): 582 (M+H).

Beispiel 22

2-[2-Propoxy-5-(4,4,4-Trifluor-1-butansulfonylamino)-phenyl]-5-methyl-7-cyclopentyl-3H-imidazo[5,1-f][1,2,4]-triazin-4-on



- 5 150 mg (0.408 mmol) der Verbindung aus Beispiel 44A werden mit 183 mg (0.87 mmol) 4,4,4-Trifluor-1-butansulfonsäurechlorid und 484 mg (6.12 mmol) Pyridin in 8 ml Tetrahydrofuran in 3 Stunden umgesetzt.

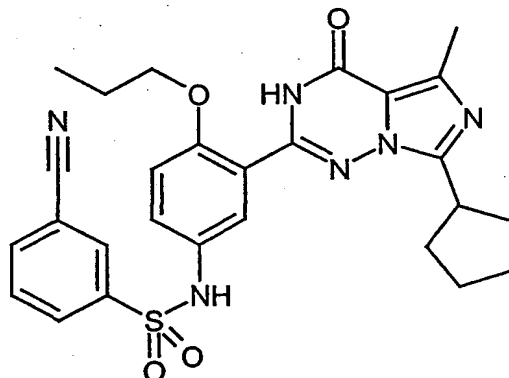
Ausbeute: 33.5 mg (15.2% d. Th.).

MS (DCI/NH₃): 542 (M+H)

- 10 HPLC (analytisch): 97.5% RT: 6.99 min, Säule: Nucleosil C18 (125X4mm), Laufmittel: 0.01m H₃PO₄ / Acetonitril (Gradient), Fluss: 2ml/min, 200-400nm;
DC: R_f=0.64 (Toluol:Essigsäureethylester = 2:8).

15 **Beispiel 23**

2-[5-(3-Cyanobenzolsulfonamido)-2-propoxy-phenyl]-5-methyl-7-cyclopentyl-3H-imidazo[5,1-f][1,2,4]-triazin-4-on



200 mg (0.566 mmol) der Verbindung aus Beispiel 44A werden mit 342 mg (1.70 mmol) 3-Cyanobenzolsulfonylchlorid und 0.46 ml (5.66 mmol) Pyridin in 15 ml Tetrahydrofuran über Nacht umgesetzt.

Ausbeute: 58.8 mg (19.5% d. Th.).

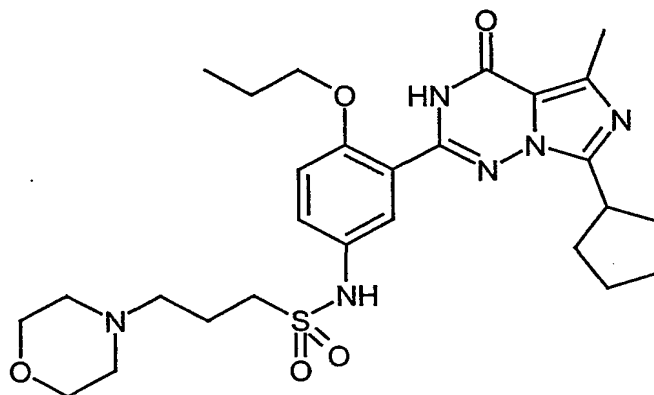
5 ^1H NMR (200 MHz, DMSO): 0.90 (t, 3H), 1.55-2.08 (m, 10H), 2.45 (s, 3H), 3.42 (quin., 1H), 3.93 (t, 2H), 7.06-7.28 (m, 3H), 7.82 (quar, 1H), 8.00 (d, 1H), 8.12 (d, 2H), 10.38 (s, 1H), 11.42 (s, 1H);

MS (ESI): 533 (M+H).

10

Beispiel 24

2-[5-(γ -Morpholinopropan-sulfonylamino)-2-propoxy-phenyl]-5-methyl-7-cyclopentyl-3H-imidazo[5,1-f][1,2,4]-triazin-4-on



15 100 mg (0.272 mmol) der Verbindung aus Beispiel 44A werden mit 250 mg (1.09 mmol) γ -Morpholino-propansulfonsäurechlorid und 0.22 ml (2.73 mmol) Pyridin in 5 ml Tetrahydrofuran über Nacht umgesetzt.

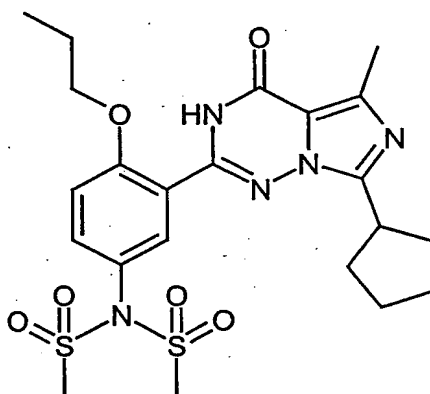
Ausbeute: 137 mg (90.0% d. Th.).

MS (DCI/NH₃): 559 (M+H),

20 HPLC (analytisch): 90.0% RT: 4.68 min, Säule: Nucleosil C18 (125X4mm), Laufmittel: 0.01m H₃PO₄ / Acetonitril (Gradient), Fluss: 2ml/min, 200-400nm; DC: R_f=0.28 (Essigsäureethylester:Methanol = 9:1).

Beispiel 25

2-[5-(N,N-Bismethylsulfonyl)amino-2-propoxy-phenyl]-5-methyl-7-cyclopentyl-3H-imidazo[5,1-f][1,2,4]-triazin-4-on



- 5 55.1 mg (0.15 mmol) der Aminoverbindung aus Beispiel 44A werden in 5ml Tetrahydrofuran nacheinander mit 37.9 mg (0.38 mmol) Triethylamin und 42.9 mg (0.38 mmol) Methansulfonsäurechlorid versetzt und 1 Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionslösung wird eingengt, der Rückstand in Wasser und Essigsäureethylester verteilt, die organische Phase abgetrennt, getrocknet und eingengt.
- 10 Der Rückstand wird an 30 ml Kieselgel mit Dichlormethan unter Zusatz von Methanol im Gradientenverfahren chromatografiert.

Ausbeute: 51.7 mg (77.4% d.Th.).

MS (ESI): 524 (M+H),

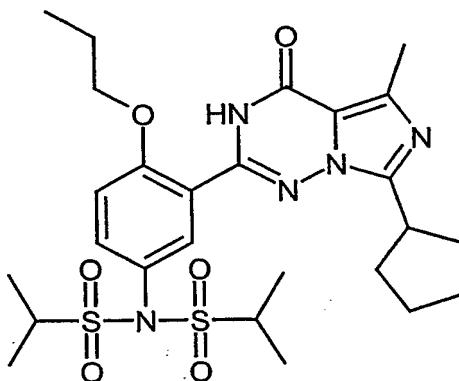
DC: R_f =0.52 (Toluol:Essigsäureethylester = 6:4).

- 15 Als Nebenprodukt werden 5.8 mg (8.7% d. Th.) Mono-mesylderivat = Beispiel 13 isoliert.

In Analogie zur Vorschrift des Beispiels 25 werden folgende Verbindungen hergestellt (Beispiel 26 bis Beispiel 35):

Beispiel 26

2-[5-(N,N-Bisisopropylsulfonyl)amino-2-propoxy-phenyl]-5-methyl-7-cyclopentyl-3H-imidazo[5,1-f][1,2,4]-triazin-4-on



- 5 150 mg (0.408 mmol) der Verbindung aus Beispiel 44A werden mit 116 mg (0.816 mmol) 2-Propansulfonsäurechlorid und 0.12 ml (0.857 mmol) Triethylamin in 15 ml Tetrahydrofuran innerhalb 1 Stunde umgesetzt.

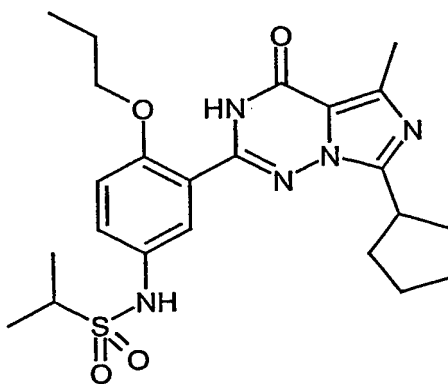
Ausbeute: 41.0 mg (17.4% d.Th.).

MS (ESI): 580 (M+H),

- 10 HPLC (analytisch): 98.9% RT: 7.91 min, Säule: Kromasil (125X2mm), Laufmittel: 0.01m H₃PO₄ / Acetonitril (Gradient), Fluss: 2ml/min, 200-400nm;
DC: R_f=0.40 (Toluol:Essigsäureethylester = 1:1).

Beispiel 27

- 15 2-(5-Isopropylsulfonylamino-2-propoxy-phenyl)-5-methyl-7-cyclopentyl-3H-imidazo [5,1-f][1,2,4]-triazin-4-on



Als Nebenprodukt werden im Beispiel 26 11.4 mg (5.90% d. Th.) Mono-isopropyl-derivat isoliert.

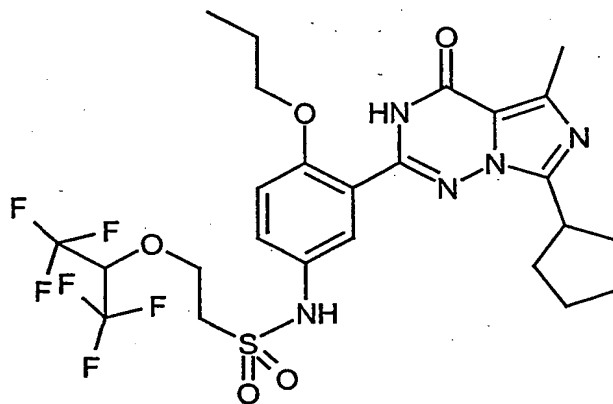
MS (ESI): 474 (M+H),

DC: $R_f=0.35$ (Toluol:Essigsäureethylester = 1:1).

5

Beispiel 28

2-{2-Propoxy-5-[2-(2,2,2-trifluor-1-trifluormethyl-ethoxy)-ethansulfonyl-amino]-phenyl}-5-methyl-7-cyclopentyl-3H-imidazo[5,1-f][1,2,4]-triazin-4-on



10

150 mg (0.408 mmol) der Verbindung aus Beispiel 44A werden mit 180 mg (0.612 mmol) 2-(2,2,2-Trifluor-1-trifluormethyl-ethoxy)-ethansulfonylchlorid und 0.085 ml (0.612 mmol) Triethylamin innerhalb 1 Stunde umgesetzt.

Ausbeute: 77.0 mg (30.2% d.Th.).

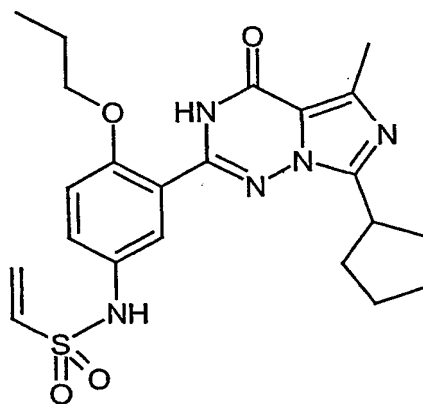
15 ^1H NMR (200 MHz, DMSO): 0.93 (t, 3H), 1.53-2.07 (m, 10H), 2.47 (s, 3H), 3.42 (quin., 1H), 3.97 (t, 2H), 4.20 (t, 2H), 5.60 (quin., 1H), 7.17 (d, 1H), 7.37 (dd, 2H), 9.88 (bs, 1H), 11.50 (bs, 1H);

MS (DCI/NH₃): 626 (M+H).

20

Beispiel 29

2-(2-Propoxy-5-vinylsulfonylamino-phenyl)-5-methyl-7-cyclopentyl-3H-imidazo[5,1-f][1,2,4]-triazin-4-on



- 5 Bei der Herstellung von Beispiel 28 entsteht als Nebenprodukt das Vinyl-sulfonyl-amido-derivat.

Ausbeute: 64.5 mg (25.3% d. Th.).

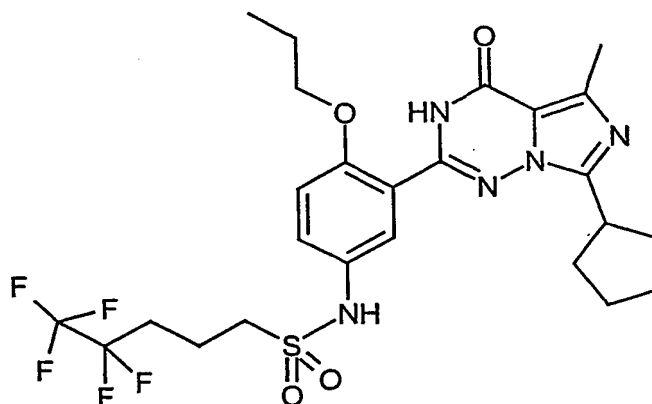
¹H NMR (200 MHz, DMSO): 0.92 (t, 3H), 1.52-2.08 (m, 10H), 2.43 (s, 3H), 3.47 (quint., 1H), 3.97 (t, 2H), 6.03 (dd, 2H), 6.79 (dd, 1H), 7.13 (d, 1H), 7.27 (d, 1H),

- 10 7.37 (m, 1H), 9.97 (bs, 1H), 11.45 (bs, 1H);

MS (DCI/NH₃): 458 (M+H).

Beispiel 30

- 15 2-[2-Propoxy-5-(4,4,5,5,5-pentafluor-pentansulfonyl-amino)-phenyl]-5-methyl-7-cyclopentyl-3H-imidazo[5,1-f][1,2,4]-triazin-4-on



150 mg (0.408 mmol) der Verbindung aus Beispiel 44A werden mit 160 mg (0.612 mmol) 4,4,5,5,5-pentafluor-pentansulfonylchlorid und 62 mg (0.612 mmol) Triethylamin in 8 ml Tetrahydrofuran 1 Stunde behandelt.

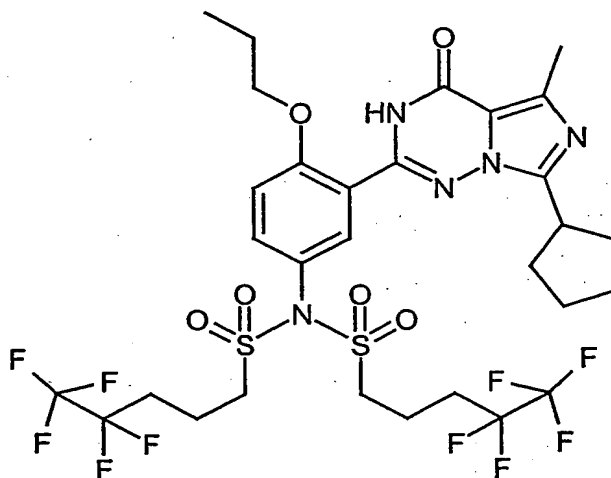
Ausbeute: 171 mg (70.9% d.Th.).

- 5 ^1H NMR (200 MHz, DMSO): 0.93 (t, 3H), 1.53-2.09 (m, 12H), 2.23-2.42 (m, 2H), 2.47 (s, 3H), 3.22 (t, 2H), 3.47 (quin., 1H), 3.97 (t, 2H), 7.17 (d, 1H), 7.37 (dd, 2H), 9.83 (s, 1H), 11.48 (s, 1H);
MS (DCI/ NH_3): 592 (M+H).

10

Beispiel 31

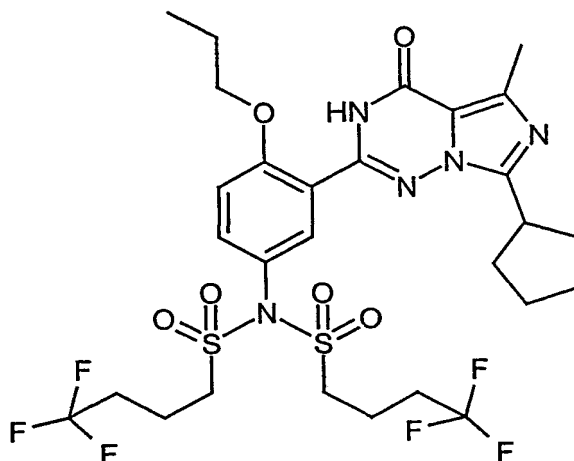
2-[5-Bis(N,N-4,4,5,5,5-pentafluor-pentansulfonyl)-amino-2-propoxy-phenyl]-5-methyl-7-cyclopentyl-3H-imidazo[5,1-f][1,2,4]-triazin-4-on



- 15 Als Nebenprodukt werden im Beispiel 30 10.2 mg (4.20% d. Th.) Bis-derivat isoliert.
MS (ESI): 816 (M+H),
DC: $R_f=0.74$ (Toluol:Essigester:Armeisensäure = 2:7.5:0.5).

Beispiel 32

2-[5-Bis(N,N-4,4,4-trifluor-1-butansulfonyl)amino-2-propoxy-phenyl]-5-methyl-7-cyclopentyl-3H-imidazo[5,1-f][1,2,4]-triazin-4-on



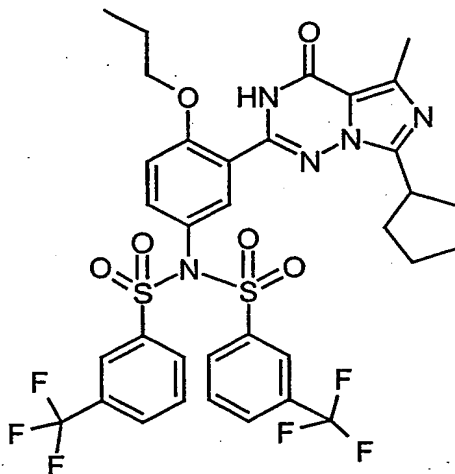
5 150 mg (0.408 mmol) der Verbindung aus Beispiel 44A werden mit 529 mg (2.512 mmol) 4,4,4-Trifluor-1-butansulfonsäurechlorid und 0.49 ml (3.516 mmol) Triethylamin in 12 ml Tetrahydrofuran innerhalb 5 Stunden umgesetzt.

Ausbeute: 194 mg (66.8% d.Th.).

¹H NMR (200 MHz, DMSO): 0.95 (t, 3H), 1.53-2.15 (m, 18H), 2.47 (s, 3H), 3.50
 10 (quin., 1H), 3.80 (t, 4H), 4.08 (t, 2H), 7.28 (d, 1H), 7.62 (m, 2H), 11.62 (s, 1H);
 MS (ESI): 716 (M+H).

Beispiel 33

15 2-[5-Bis(N,N-3-trifluormethyl-benzolsulfonyl)amino-2-propoxy-phenyl]-5-methyl-7-cyclopentyl-3H-imidazo[5,1-f][1,2,4]-triazin-4-on



150 mg (0.408 mmol) der Verbindung aus Beispiel 44A werden mit 399 mg (1.632 mmol) 3-(trifluormethyl)benzolsulfonylchlorid und 0.239 ml (1.714 mmol) Pyridin in 8 ml Tetrahydrofuran innerhalb 3 Stunden umgesetzt.

5 Ausbeute: 169 mg (52.8% d.Th.).

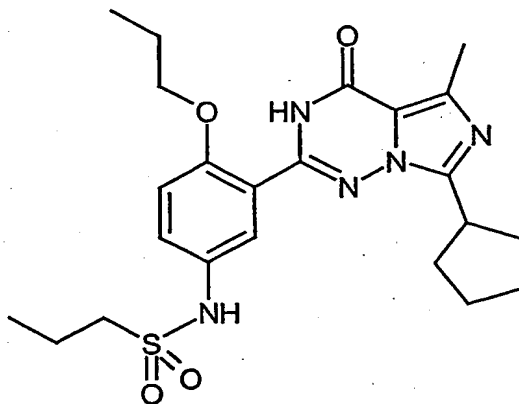
¹H NMR (200 MHz, DMSO): 0.95 (t, 3H), 1.57-2.00 (m, 10H), 2.47 (s, 3H), 3.42 (m, 1H), 4.07 (t, 2H), 7.22 (s, 1H), 7.27 (s, 2H), 7.97 (t, 2H), 8.07 (s, 2H), 8.17 (d, 2H), 8.27 (d, 2H), 11.57 (s, 1H);

MS (ESI): 784 (M+H).

10

Beispiel 34

2-(2-Propoxy-5-propansulfonylamino-phenyl)-5-methyl-7-cyclopentyl-3H-imidazo[5,1-f][1,2,4]-triazin-4-on



15

150 mg (0.408 mmol) der Verbindung aus Beispiel 44A werden mit 116 mg (0.816 mmol) 1-Propansulfonsäurechlorid und 87 mg (0.816 mmol) Triethylamin in 15 ml Tetrahydrofuran 1 Stunde behandelt.

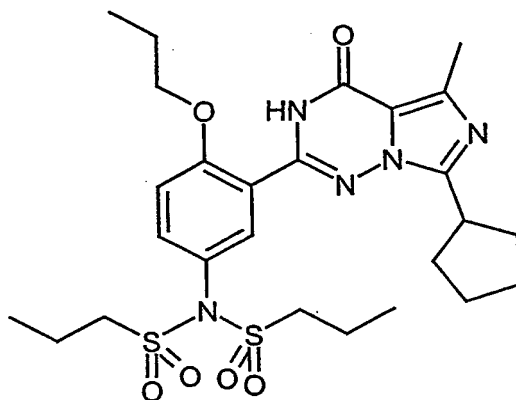
Ausbeute: 72.6 mg (37.6% d.Th.).

- 5 ^1H NMR (300 MHz, DMSO): 0.94 (quar, 6H), 1.58-2.05 (m, 12H), 2.48 (s, 3H), 3.02 (m, 2H), 3.45 (quin., 1H), 3.98 (t, 2H), 7.13 (d, 1H), 7.34 (dd, 1H), 7.40 (d, 1H), 9.63 (s, 1H), 11.40 (s, 1H);
MS (ESI): 474 (M+H).

10

Beispiel 35

2-[5-Bis(N,N-propansulfonyl)amino-2-propoxy-phenyl]-5-methyl-7-cyclopentyl-3H-imidazo[5,1-f][1,2,4]-triazin-4-on

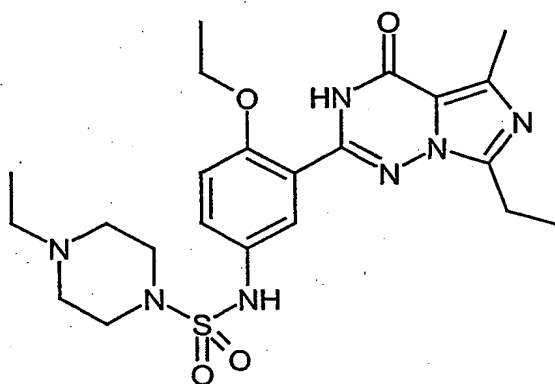


- 15 Als Nebenprodukt werden im Beispiel 34 73.3 mg (31.0% d. Th.) des Bis-Derivates isoliert.
 ^1H NMR (300 MHz, DMSO): 1.00 (tt, 9H), 1.59-2.04 (m, 14H), 2.48 (s, 3H), 3.48 (quin., 1H), 3.64 (t, 4H), 4.07 (t, 2H), 7.23 (d, 1H), 7.62 (m, 2H), 11.56 (s, 1H);
MS (ESI): 580 (M+H).

20

Beispiel 36

2-[2-Ethoxy-5-(4-ethyl-piperazin-1-yl-sulfonylamino)-phenyl]-5-methyl-7-propyl-3H-imidazo[5,1-f][1,2,4]-triazin-4-on



400 mg (1.22 mmol) Aminoverbindung aus Beispiel 46A werden in 19.3 g (244 mmol) Pyridin unter Argon mit 1.22 g (4.89 mmol) 4-Ethyl-1-piperazin-sulfonyl-chlorid-hydrochlorid 16 Stunden bei Raumtemperatur umgesetzt. Anschließend wird die Lösung eingeeengt, der Rückstand in Toluol aufgenommen und nochmals eingeeengt. Danach wird der Rückstand in 170 ml Dichlormethan, 10 ml NaHCO₃-Lösung und 5 ml Wasser verteilt, die organische Schicht abgetrennt, die wässrige Schicht 2 mal mit Dichlormethan gewaschen, die organische Phase getrocknet und eingeeengt. Die Reinigung des Rohproduktes erfolgt durch Chromatografie an 140 ml Kieselgel mit Essigsäureethylester, zu dem man Aceton mit steigenden Anteil von 11% bis 43% hinzufügt.

Ausbeute: 394 mg (64.0% d. Th.).

DC: R_f=0.48 (Aceton).

Hydrochloridbildung: 383 mg (0.76 mmol) der freien Base werden in 2 ml Dichlormethan gelöst und mit 2 ml 1 M HCl in Ether verrührt. Anschließend gibt man 15 ml Ether hinzu und rührt 20 Minuten, wobei ein festes Material ausfällt, das abgesaugt, mit 15 ml Ether gewaschen und im Vakuum getrocknet wird.

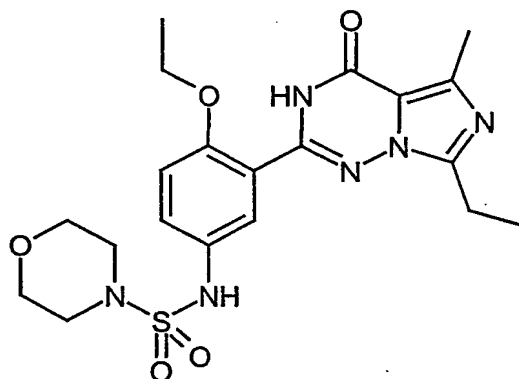
Ausbeute: 235 mg (51.1% d. Th.).

¹H NMR (200 MHz, DMSO): 0.95 (t, 3H), 1.24 (m, 6H), 1.80 (hex, 2H), 2.58 (s, 3H), 2.83-3.90 (mm, 12H), 4.08 (quar., 2H), 7.18 (d, 1H), 7.39 (d, 1H), 7.42 (s, 1H), 10.15 (s, 1H), 12.02 (s, 1H);

MS (ESI): 504 (M+H).

Beispiel 37

2-[2-Ethoxy-5-(morpholinylsulfon-amido)-phenyl]-5-methyl-7-propyl-3H-imidazo[5,1-f][1,2,4]-triazin-4-on



- 5 In Analogie zur Vorschrift des Beispiels 36 werden 150 mg (0.458 mmol) der Aminoverbindung aus Beispiel 46A mit 680 mg (3.67 mmol) Morpholin-N-sulfonsäurechlorid in 7.4 ml Pyridin unter Argon 8 Stunden bei 40°C umgesetzt.

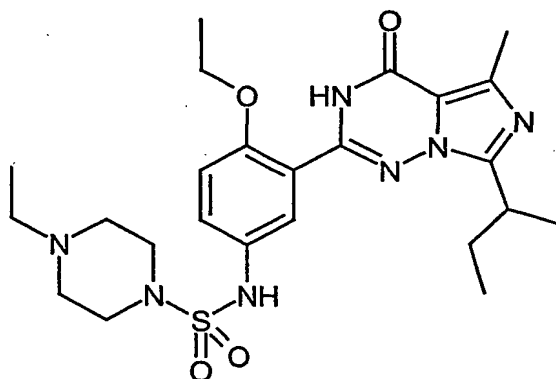
Ausbeute: 128 mg (58.5% d. Th.).

MS (DCI/NH₃): 477 (M+H),

- 10 HPLC (analytisch): 92.8% RT: 5.13 min, Säule: Nucleosil C18 (125X4mm), Laufmittel: 0.01m H₃PO₄ / Acetonitril (Gradient), Fluss: 2ml/min, 200-400nm.

Beispiel 38

- 15 2-[2-Ethoxy-5-(4-ethylpiperazin-1-yl-sulfonylamino)-phenyl]-7-(1-ethylpropyl)-5-methyl-3H-imidazo[5,1-f][1,2,4]-triazin-4-on



Die Herstellung erfolgt in Analogie zur Vorschrift des Beispiels 36 aus 150 mg (0.422 mmol) der Aminoverbindung des Beispiels 48A und 421 mg (1.69 mmol) 4-Ethyl-piperazinsulfonylchlorid-hydrochlorid in 6.81 ml Pyridin. Die Reinigung des Rohproduktes erfolgt durch Chromatografie über 100 ml Kieselgel mit Essigsäure-ethylester und Aceton als Eluens im Gradientenverfahren von 9:1 bis 1:1.

Ausbeute: 22.4 mg (10.0% d. Th.).

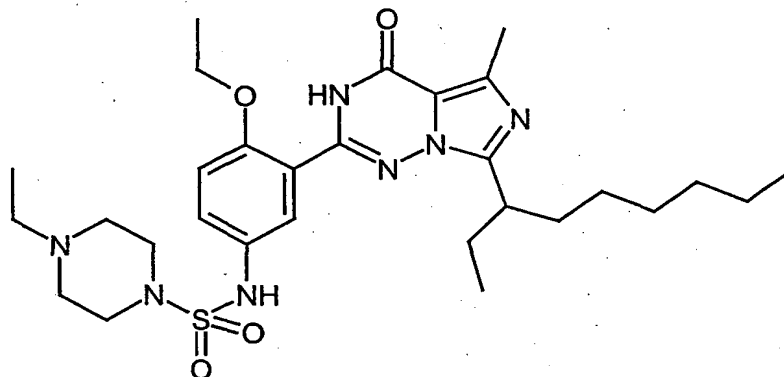
MS (DCI/NH₃): 532 (M+H),

HPLC (analytisch): 93.5% RT: 4.64 min, Säule: Nucleosil C18 (125X4mm),

Laufmittel: 0.01m H₃PO₄ / Acetonitril (Gradient), Fluss: 2ml/min, 200-400nm.

Beispiel 39

2-[2-Ethoxy-5-(4-ethyl-piperazin-1-yl-sulfonylamino)-phenyl]-5-methyl-7-(2-ethyl-heptyl)-3H-imidazo[5,1-f][1,2,4]-triazin-4-on



Die Herstellung erfolgt analog der Vorschrift des Beispiels 36 aus 120 mg (0.292 mmol) der Aminoverbindung des Beispiels 50A und 581 mg (2.33 mmol) 4-Ethyl-piperazinsulfonylchlorid-hydrochlorid in 4.71 ml Pyridin bei Raumtemperatur. Die Reinigung des Rohproduktes erfolgt durch Chromatografie über 40 ml Kieselgel mit Essigsäureethylester und Methanol als Eluent.

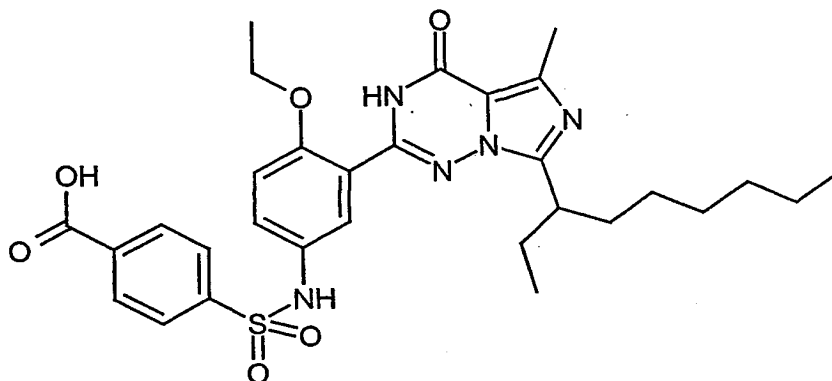
Ausbeute: 63.6 mg (37.1% d. Th.).

MS (ESI): 588 (M+H),

DC: R_f=0.57 (Essigsäureethylester:Methanol = 8:2).

Beispiel 40

2-[5-(4-Carboxybenzol-sulfonylamino)-2-ethoxy-phenyl]-5-methyl-7-(2-ethylheptyl)-3H-imidazo[5,1-f][1,2,4]-triazin-4-on



5. In Analogie zur Vorschrift des Beispiels 36 werden 50 mg (0.121 mmol) der Amino-
verbindung aus Beispiel 50A mit 80.4 mg (0.364 mmol) 4-Chlorsulfonyl-benzoe-
säure und 0.10 ml (1.22 mmol) Pyridin in 6 ml Tetrahydrofuran über Nacht umge-
setzt. Die Reinigung des Produktes erfolgt durch Chromatografie über 40 ml
Kieselgel mit Essigester und Methanol als Eluent im Gradientenverfahren von 95:5
10 bis 8:2.

Ausbeute: 65.4 mg (90.4% d. Th.).

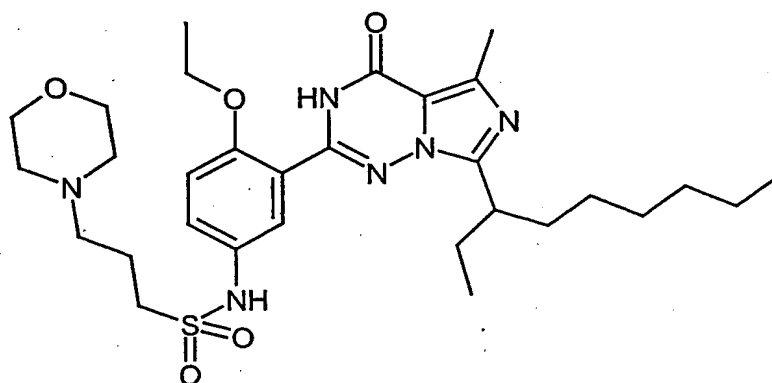
MS (DCI/NH₃): 596 (M+H),

HPLC (analytisch): 90.4% RT: 7.08 min, Säule: Nucleosil C18 (125X4mm),
Laufmittel: 0.01m H₃PO₄ / Acetonitril (Gradient), Fluss: 2ml/min, 200-400nm.

15

Beispiel 41

2-[2-Ethoxy-5-(γ-Morpholinopropan-sulfonylamino)-phenyl]-5-methyl-7-(2-ethyl-
heptyl)-3H-imidazo[5,1-f][1,2,4]-triazin-4-on



In Analogie zur Vorschrift des Beispiels 36 werden 50 mg (0.121 mmol) der Amino-
verbindung aus Beispiel 50A mit 111 mg (0.486 mmol) γ -Morpholino-propan-
sulfonsäurechlorid und 0.10 ml (1.22 mmol) Pyridin in 6 ml Tetrahydrofuran über
5 Nacht umgesetzt. Nach Reinigung des Produktes über Kieselgel mit Essigsäure-
ethylester und Methanol als Eluent erhält man 66.3 mg (90.5% d. Th.).

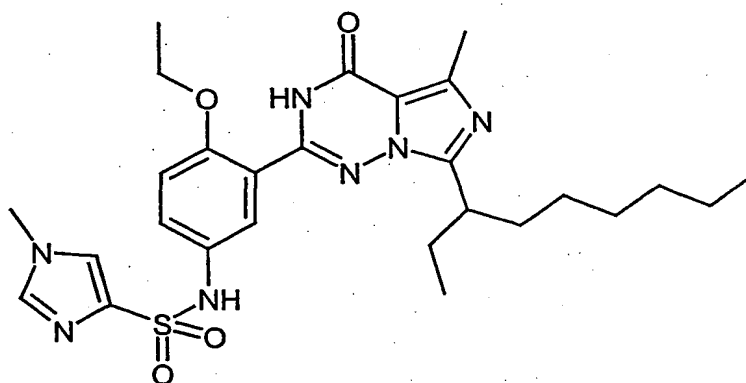
MS (ESI): 603 (M+H),

HPLC (analytisch): 95.9% RT: 7.05 min, Säule: Gromsil ODSB (125X4mm), Lauf-
mittel: 0.01m H_3PO_4 / Acetonitril (Gradient), Fluss: 2ml/min, 200-400nm.

10

Beispiel 42

2-[2-Ethoxy-5-(1-methylimidazol-4-sulfonylamino)-phenyl]-5-methyl-7-(2-
ethylheptyl)-3H-imidazo[5,1-f][1,2,4]-triazin-4-on



15

Analog zur Vorschrift des Beispiels 36 werden 50 mg (0.121 mmol) der Amino-
verbindung aus Beispiel 50A mit 87.8 mg (0.486 mmol) 1-Methylimidazol-4-
sulfonylchlorid und 0.10 ml (1.22 mmol) Pyridin in 6 ml Tetrahydrofuran über Nacht
umgesetzt. Nach Reinigung des Produktes über Kieselgel mit Essigsäureethylester

und Methanol als Eluent erhält man 65.2 mg (96.6% d. Th.).

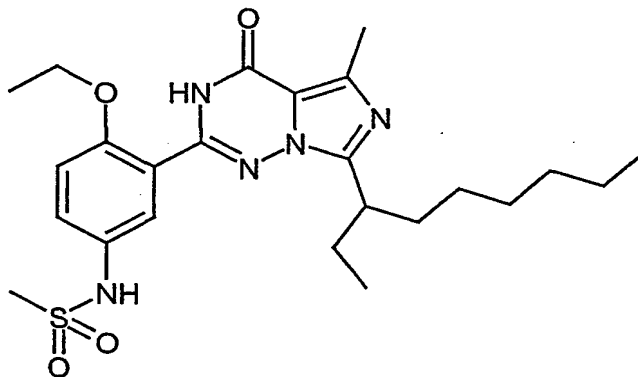
MS (ESI): 556 (M+H),

HPLC (analytisch): 92.9% RT: 6.74 min, Säule: Nucleosil C18 (125X4mm),
Laufmittel: 0.01m H₃PO₄ / Acetonitril (Gradient), Fluss: 2ml/min, 200-400nm.

5

Beispiel 43

2-[2-Ethoxy-5-methylsulfonylamino-phenyl]-5-methyl-7-(2-ethylheptyl)-3H-imidazo
[5,1-f][1,2,4]-triazin-4-on



10

Analog zur Vorschrift des Beispiels 36 werden 50 mg (0.121 mmol) der Aminover-
bindung aus Beispiel 50A mit 55.7 mg (0.486 mmol) Methansulfonsäurechlorid und
0.10 ml (1.22 mmol) Pyridin in 6 ml Tetrahydrofuran über Nacht umgesetzt. Nach
Reinigung des Produktes über Kieselgel mit Toluol und Essigsäureethylester von 8:2
bis 5:5 erhält man 23.4 mg (39.3% d. Th.).

15

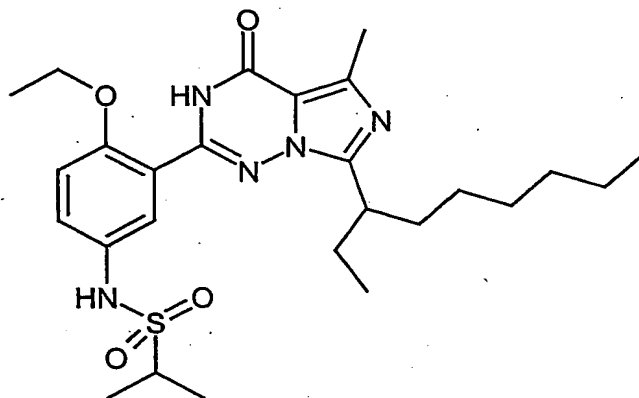
MS (ESI): 490 (M+H),

DC: R_f=0.47 (Toluol : Essigsäureethylester = 2:8).

20

Beispiel 44

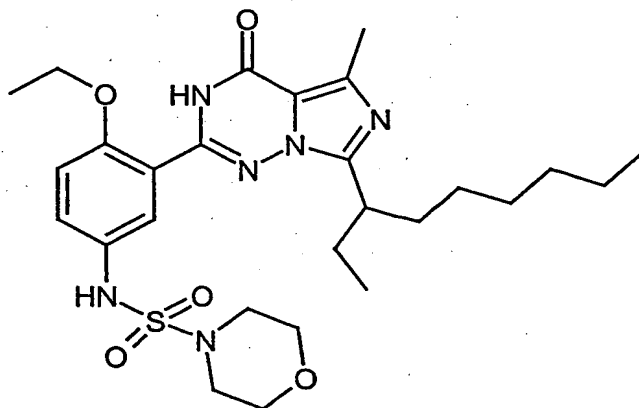
2-[2-Ethoxy-5-isopropylsulfonylamino-phenyl]-5-methyl-7-(2-ethylheptyl)-3H-imidazo [5,1-f][1,2,4]-triazin-4-on



- 5 Analog zur Vorschrift des Beispiels 36 werden 50 mg (0.121 mmol) der Aminoverbindung aus Beispiel 50A mit 333 mg (2.34 mmol) Isopropylsulfonylchlorid und 0.12 ml (1.46 mmol) Pyridin in 6 ml Tetrahydrofuran über Nacht umgesetzt. Nach Reinigung des Produktes über 40 ml Kieselgel mit Essigsäureethylester und Methanol als Eluens erhält man 37.0 mg (49.0% d. Th.).
- 10 MS (DCI/NH₃): 518 (M+H),
DC: R_f=0.65 (Toluol:Essigsäureethylester = 2:8).

Beispiel 45

- 15 2-[2-Ethoxy-5-(4-morpholinyl-sulfonamido)-phenyl]-5-methyl-7-(2-ethylheptyl)-3H-imidazo[5,1-f][1,2,4]-triazin-4-on



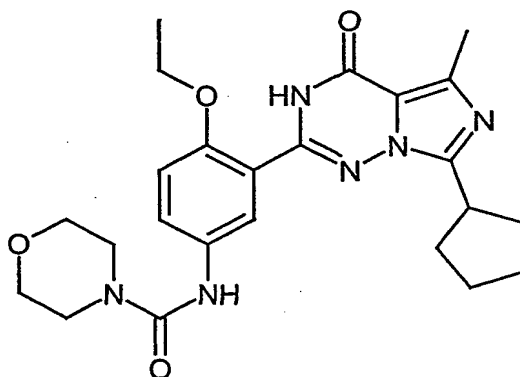
Analog zur Vorschrift des Beispiels 36 werden 50 mg (0.121 mmol) der Aminoverbindung aus Beispiel 50A mit 360 mg (1.94 mmol) Morpholin-N-sulfonsäurechlorid und 0.10 ml (1.22 mmol) Pyridin in Tetrahydrofuran über Nacht umgesetzt. Nach Reinigung des Rohproduktes über 40 ml Kieselgel mit Toluol und Essigsäureethylester als Eluens von 6:4 bis 5:5 erhält man 9.3 mg (13.7% d. Th.).

MS (ESI): 561 (M+H),

HPLC (analytisch): 94.8% RT: 7.74 min, Säule: Nucleosil C18 (125X4mm), Laufmittel: 0.01m H₃PO₄/ Acetonitril (Gradient), Fluss:2ml/min, 200-400nm.

10 Beispiel 46

2-[2-Ethoxy-5-(4-morpholino-carbonyl-amino)-phenyl]-5-methyl-7-cyclopentyl-3H-imidazo[5,1-f][1,2,4]-triazin-4-on



213 mg (0.601 mmol) der Aminoverbindung aus Beispiel 42A und 0.2 ml (1.43 mmol) Triethylamin werden in 6 ml Tetrahydrofuran gelöst; man kühlt auf 5°C und spritzt 0.489 ml (4.22 mmol) 4-Morpholino-carbonylchlorid gelöst in 4 ml Tetrahydrofuran hinzu. Nach Rühren über Nacht bei Raumtemperatur wird die Reaktionslösung mit Essigsäureethylester, NH₄Cl- und NaHCO₃-Lösung versetzt, die organische Phase abgetrennt, die wässrige Phase noch 3 mal mit Essigsäureethylester extrahiert, die organischen Phasen vereinigt, getrocknet und eingeeengt. Man chromatografiert das Produkt an 60 ml Kieselgel mit Essigsäureethylester/Methanol als Eluent.

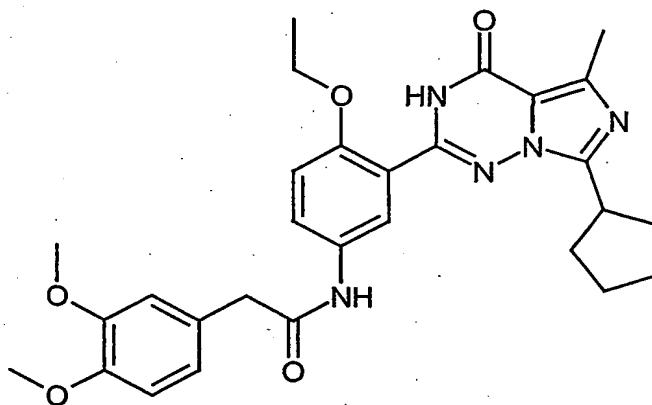
Ausbeute: 275 mg (98% d. Th.).

^1H NMR (200 MHz, DMSO): 1.30 (t, 3H), 1.58-2.07 (m, 8H), 2.48 (s, 3H), 3.12 (t, 4H), 3.41 (quin., 1H), 3.55 (t, 4H), 4.08 (quar., 2H), 7.08 (d, 1H), 7.55-7.62 (m, 2H), 8.56 (s, 1H).

5

Beispiel 47

2-[5-(3,4-Dimethoxyphenylacetyl-amino)-2-ethoxy-phenyl]-5-methyl-7-cyclopentyl-3H-imidazo[5,1-f][1,2,4]-triazin-4-on



10 Analog der Herstellung von Beispiel 46 werden 100 mg (0.283 mmol) der Verbindung aus Beispiel 42A mit 182 mg (0.849 mmol) 3,4-Dimethoxyphenyl-essigsäurechlorid und 0.23 ml (2.84 mmol) Pyridin in 6 ml Tetrahydrofuran umgesetzt.

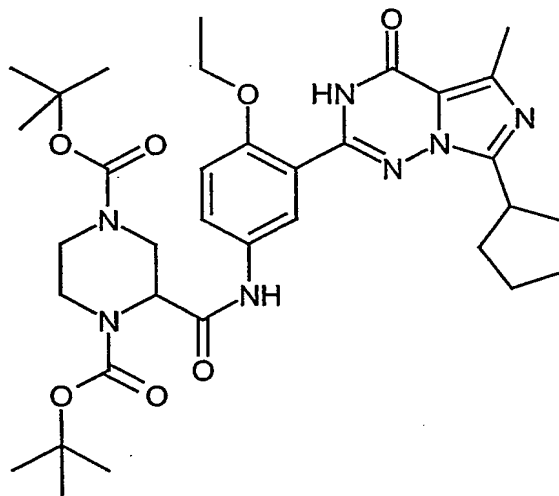
Ausbeute: 141 mg (93.9% d. Th.).

15 ^1H NMR (400 MHz, DMSO): 1.30 (t, 3H), 1.57-2.05 (m, 8H), 2.47 (s, 3H), 3.45 (quin., 1H), 3.53 (s, 2H), 3.73 (d, 6H), 4.07 (quar., 2H), 6.82-6.95 (m, 2H), 7.10 (d, 2H), 7.73 (m, 2H), 10.12 (s, 1H), 11.50 (s, 1H);

MS (ESI): 532 (M+H).

Beispiel 48

2-[5-(1,4-Di-tert.-butyloxycarbonyl-(\pm)-piperazin-2-carbonyl-amino)-2-ethoxy-phenyl]-5-methyl-7-cyclopentyl-3H-imidazo[5,1-f][1,2,4]-triazin-4-on



- 5 110 mg (0.311 mmol) der Aminoverbindung aus Beispiel 42A und 247 mg (0.747 mmol) N,N'-Di-tert.-butyloxycarbonyl-(\pm)-piperazin-2-carbonsäure werden in 30 ml Dichlormethan mit 154 mg (0.747 mmol) Dicyclohexylcarbodiimid 2 Tage bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionslösung wird auf 120 ml Kieselgel geschüttet, mit Dichlormethan nachgespült, und danach mit Cyclohexan unter Zusatz von Essigsäureethylester das Produkt im Gradientenverfahren von 8:2 bis 1:1 eluiert.
- 10

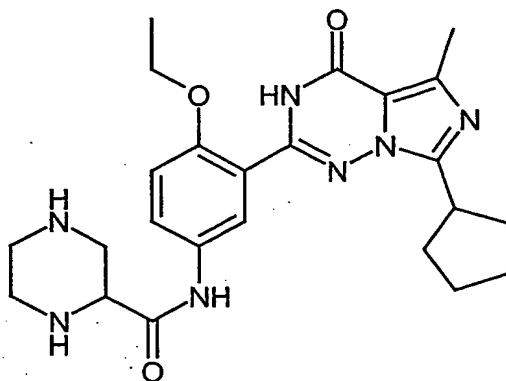
Ausbeute: 203 mg (98.0% d. Th.).

$^1\text{H-NMR}$ (200MHz, DMSO): 1.12-1.44 (m, 21H), 1.57-2.07 (m, 8H), 2.45 (s, 3H), 2.76-3.04 (m, 1H), 3.38-3.94 (m, 5H), 4.08 (quar, 2H), 4.28-4.58 (m, 2H), 7.13 (d, 1H), 7.70 (m, 2H), 10.16 (s, 1H), 11.52 (s, 1H);

- 15 MS (DCI/ NH_3): 666 (M+H).

Beispiel 49

2-[2-Ethoxy-5-(+)-piperazin-2-carbonylamino-phenyl]-5-methyl-7-cyclopentyl-3H-imidazo[5,1-f][1,2,4]-triazin-4-on



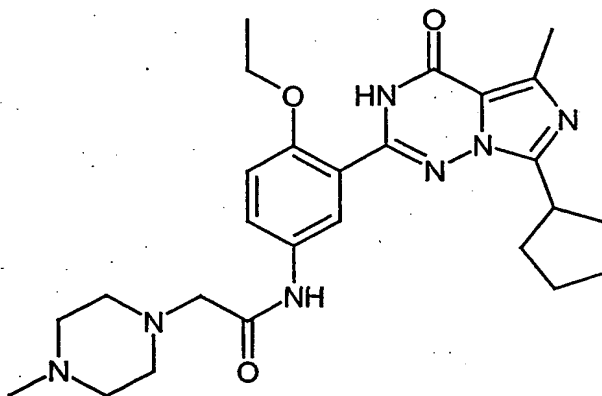
- 5 132 mg (0.198 mmol) der Verbindung aus Beispiel 48 werden 90 Minuten mit 5 ml Trifluoressigsäure behandelt; danach wird die Lösung eingeengt, der Rückstand mit Dichlormethan und 10%iger NaHCO₃-Lösung versetzt, die organische Phase getrocknet und im Vakuum eingeengt.

Ausbeute: 59.4 mg (64.4% d. Th.).

- 10 ¹H-NMR (200MHz, CDCl₃): 1.51 (t, 3H), 1.61-2.21 (m, 10H), 2.64 (s, 3H), 2.80-3.07 (m, 5H), 3.22 (dd, 1H), 3.48 (dd, 1H), 3.66 (quin., 1H), 4.20 (quar, 2H), 7.00 (d, 1H), 7.94 (dd, 1H), 8.07 (d, 1H), 9.12 (s, 1H).

Beispiel 50

- 15 2-[2-Ethoxy-5-(4-methyl-piperazin-acetylamino)-phenyl]-5-methyl-7-cyclopentyl-3H-imidazo[5,1-f][1,2,4]-triazin-4-on



Analog der Herstellung von Beispiel 48 werden 60 mg (0.17 mmol) der Amino-verbindung aus Beispiel 42A mit 64.5 mg (0.407 mmol) 4-Methyl-1-piperazin-essigsäure in Gegenwart von 84.1 mg (0.407 mmol) Dicyclohexylcarbodiimid in 20 ml Dichlormethan 4 Tage lang zur Umsetzung gebracht.

5 Ausbeute: 75.6 mg (90.2% d. Th.).

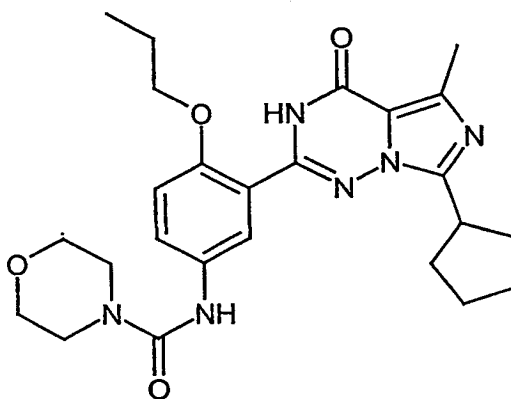
MS (ESI): 494 (M+H),

HPLC (analytisch): 66.0% RT: 2.13 min, Säule: Nucleosil C18 (125x4mm), Laufmittel: 75% H₂O mit 1% Trifluoressigsäure 25% Acetonitril, Fluss: 2ml/min, 200-400nm.

10

Beispiel 51

2-[5-(4-Morpholino-carbonylamino)-2-propoxy-phenyl]-5-methyl-7-cyclopentyl-3H-imidazo[5,1-f][1,2,4]-triazin-4-on



15

150 mg (0.408 mmol) der Aminoverbindung aus Beispiel 44A in 6 ml Tetrahydrofuran werden unter Argon mit 0.32 g (4.082 mmol) Pyridin und durch portionsweise Zugabe von 0.449 g (3.0 mmol) 4-Morpholino-N-carbonsäurechlorid versetzt und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionslösung wird mit Essigsäureethylester und Wasser verdünnt, die wässrige Phase nochmals mit Essigsäureethylester extrahiert, die vereinigten organischen Phasen getrocknet und im Vakuum eingengt. Der Rückstand wird an 50 ml Kieselgel mit Toluol unter Zusatz von Essigsäureethylester im Gradientenverfahren chromatografiert.

20

Ausbeute: 139 mg (70.7% d. Th.).

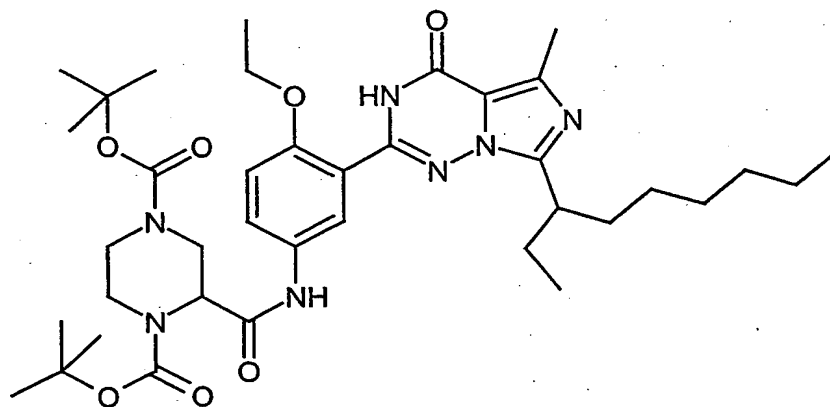
^1H NMR (300 MHz, DMSO): 0.93 (t, 3H), 1.57-2.08 (m, 10H), 2.48 (s, 3H), 3.42 (t, 4H), 3.50 (quin., 1H), 3.61 (t, 4H), 3.97 (t, 2H), 7.08 (d, 1H), 7.60 (m, 2H), 8.58 (s, 1H), 11.47 (s, 1H);

MS (ESI): 481 (M+H).

5

Beispiel 52

2-[2-Ethoxy-5-(1,4-di-tert.-butyloxycarbonyl-(\pm)-piperazin-2-carboxylamino)-phenyl]-5-methyl-7-(2-ethylheptyl)-3H-imidazo[5,1-f][1,2,4]-triazin-4-on



10

Analog zur Vorschrift des Beispiels 48 werden 186 mg (0.452 mmol) der Aminoverbindung aus Beispiel 50A mit 358 mg (1.085 mmol) N,N'-Di-tert.-butyloxycarbonyl-(\pm)-piperazin-2-carbonsäure in Gegenwart von 224 mg (1.085 mmol) Dicyclohexyl-carbodiimid in 20 ml Dichlormethan innerhalb von 2 Tagen umgesetzt. Die Reinigung des Rohproduktes erfolgt durch Chromatografie über 150 ml Kieselgel mit Cyclohexan und Essigsäureethylester im Gradientenverfahren von 8:2 bis 1:1 eluiert.

15

Ausbeute: 295 mg (90.2% d. Th.).

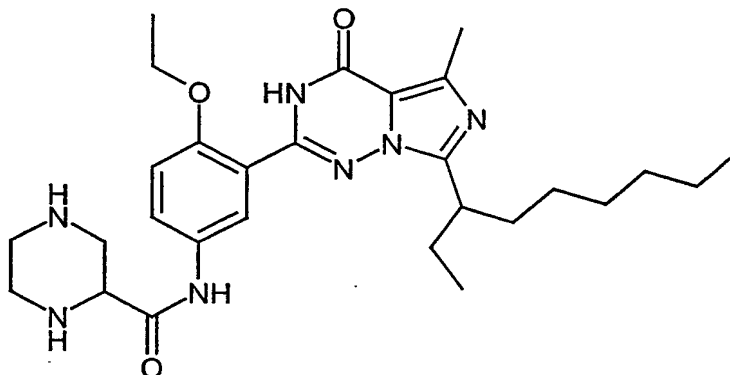
MS (DCI/NH₃): 724 (M+H),

20

HPLC (analytisch): 98.0% RT: 6.68 min, Säule: Nucleosil C18 (125X4mm), Laufmittel: 0.01m H₃PO₄/ Acetonitril (Gradient), Fluss: 2ml/min, 200-400nm.

Beispiel 53

2-[2-Ethoxy-5-(1,4-di-tert.-butyloxycarbonyl-(\pm)-piperazin-2-carbonylamino)-phenyl]-5-methyl-7-(2-ethylheptyl)-3H-imidazo[5,1-f][1,2,4]-triazin-4-on



5

Analog zur Vorschrift des Beispiels 49 werden 358 mg (0.495 mmol) der Verbindung aus Beispiel 52 mit 15 ml Trifluoressigsäure behandelt.

Ausbeute: 260 mg (100% d. Th.).

^1H NMR (200 MHz, CDCl_3): 0.82 (quar, 6H), 1.06-1.35 (m, 9H), 1.53 (t, 3H), 1.62-1.98 (m, 7H), 2.64 (s, 3H), 2.80-3.41 (mm, 6H), 3.48 (quin., 1H), 4.21 (quar., 2H), 7.00 (d, 1H), 7.95 (dd, 1H), 8.01 (dd, 1H), 9.00 (s, 1H);

10

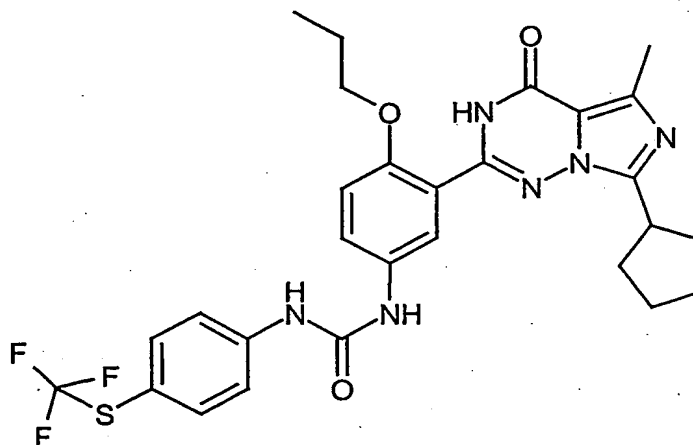
MS (DCI/ NH_3): 524 (M+H),

HPLC (analytisch): 97.6% RT: 4.57 min, Säule: Gromsil ODSB (250X4.6mm), Laufmittel: Wasser / Acetonitril (Gradient), Fluss: 2ml/min, 200-400nm.

15

Beispiel 54

1-{3-(7-Cyclopentyl-5-methyl-4-oxo-3,4-dihydro-imidazo[5,1-f][1,2,4]-triazin-2-yl)-4-propoxy-phenyl}-3-(4-trifluoromethyl-thio-phenyl)-harnstoff



Zu einer Lösung von 150 mg (0.408 mmol) der Aminoverbindung aus Beispiel 44A in 8 ml Tetrahydrofuran gibt man unter Argon 179 mg (0.816 mmol) 4-(Trifluoromethylthio)phenylisocyanat gelöst in 4 ml Tetrahydrofuran hinzu und rührt 1 Stunde bei Raumtemperatur nach. Die Reaktionslösung wird mit Essigsäureethylester, Wasser und 6 ml NH_4Cl -Lösung versetzt, die organische Phase abgetrennt, die wässrige Schicht nochmals mit Essigsäureethylester extrahiert, die vereinigten organischen Phasen getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Man chromatografiert an 40 ml Kieselgel mit Toluol und Essigsäureethylester im Gradientenverfahren von 9:1 bis 6:4.

Ausbeute: 77.7 mg (32.4% d. Th.).

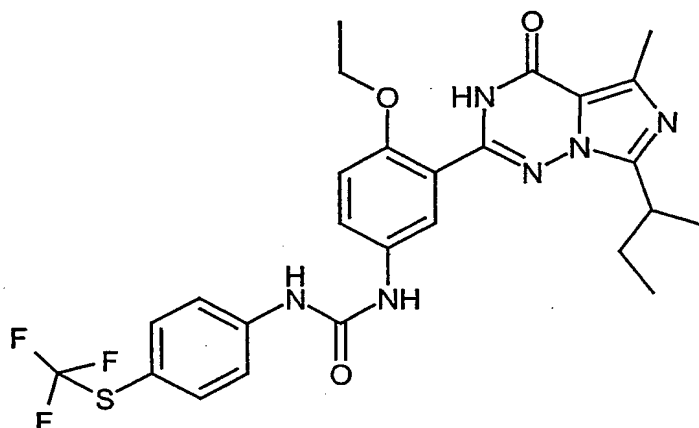
^1H NMR (200 MHz, DMSO): 0.95 (t, 3H), 1.52-2.10 (m, 10H), 2.47 (s, 3H), 3.50 (quin., 1H), 3.98 (t, 2H), 7.12 (d, 1H), 7.60 (s, 6H), 8.82 (s, 1H), 9.08 (s, 1H), 11.47 (s, 1H);

MS (DCI/ NH_3): 587 (M+H).

Man erhält zusätzlich eine 2. Fraktion, die mit etwas Edukt verunreinigt ist (185 mg = 77.3% d. Th.).

Beispiel 55

1-{3-(7-(1-Ethylpropyl)-5-methyl-4-oxo-3,4-dihydro-imidazo[5,1-f][1,2,4]-triazin-2-yl)-4-ethoxy-phenyl}-3-(4-trifluoromethylthio-phenyl)-harnstoff



In Analogie zur Vorschrift des Beispiels 54 werden 230 mg (0.647 mmol) der Aminoverbindung aus Beispiel 48A mit 284 mg (1.29 mmol) 4-(Trifluormethylthio)phenylisocyanat in 20 ml Tetrahydrofuran innerhalb von 4 Stunden umgesetzt.

- 5 Die Reinigung des Rohproduktes erfolgt durch Chromatografie über Kieselgel mit Toluol und Essigsäureethylester als Eluens.

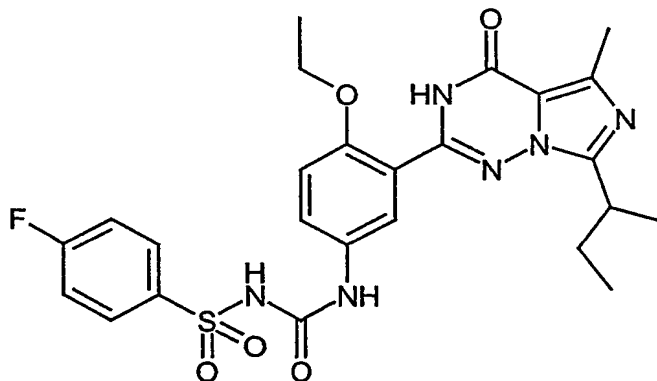
Ausbeute: 138 mg (37.2% d. Th.).

- ¹H NMR (200 MHz, DMSO): 0.77 (t, 6H), 1.30 (t, 3H), 1.63-1.81 (m, 4H), 2.50 (s, 3H), 3.11 (quin., 1H), 4.09 (quar, 2H), 7.12 (d, 1H), 7.56 (d, 1H), 7.62 (s, 4H), 7.68 (d, 1H), 8.34 (s, 1H), 13.52 (s, 1H);

MS (ESI): 575 (M+H).

Beispiel 56

- 15 1-{3-(7-(1-Ethylpropyl)-5-methyl-4-oxo-3,4-dihydro-imidazo[5,1-f][1,2,4]-triazin-2-yl)-4-ethoxy-phenyl}-3-(4-fluorphenyl-sulfonyl)-harnstoff



Die Herstellung erfolgt in Analogie zur Vorschrift des Beispiels 54 aus 230 mg (0.647 mmol) der Aminoverbindung des Beispiels 48A und 260 mg (1.294 mmol) 4-Fluorbenzolsulfonyl-isocyanat in 15 ml Tetrahydrofuran. Nach 4 Stunden Rühren bei Raumtemperatur erfolgt die Isolierung des Rohproduktes an Kieselgel mittels Toluol und Essigsäureethylester.

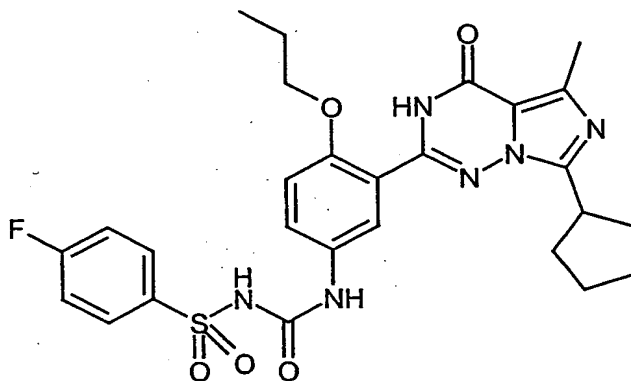
Ausbeute: 54.6 mg (15.2% d. Th.).

MS (ESI): 557 (M+H),

HPLC (analytisch): 70.0% RT: 6.68 min, Säule: Nucleosil C18 (125X4mm), Laufmittel: 0.01m H₃PO₄ / Acetonitril (Gradient), Fluss: 2ml/min, 200-400nm.

Beispiel 57

1-{3-(7-Cyclopentyl-5-methyl-4-oxo-3,4-dihydro-imidazo[5,1-f][1,2,4]-triazin-2-yl)-4-propoxy-phenyl}-3-(4-fluor-phenyl-sulfonyl)-harnstoff



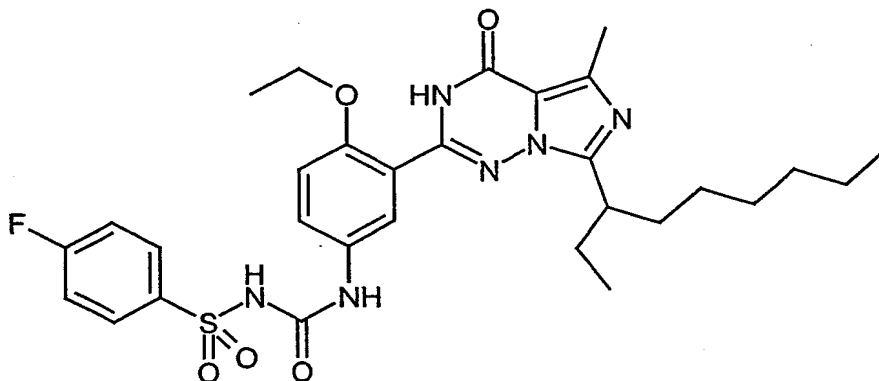
Die Herstellung erfolgt in Analogie zur Vorschrift des Beispiels 54 aus 150 mg (0.408 mmol) der Aminoverbindung des Beispiels 44A und 411 mg (2.04 mmol) 4-Fluorbenzol-sulfonylisocyanat in 12 ml Tetrahydrofuran durch Reaktion über Nacht. Ausbeute: 163 mg (70.1% d. Th.).

¹H NMR (400 MHz, DMSO): 0.90 (t, 3H), 1.54-2.08 (m, 10H), 2.45 (s, 3H), 3.45 (quin., 1H), 3.88 (t, 2H), 6.92 (d, 1H), 7.17 (t, 2H), 7.53 (d, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.82 (m, 2H), 8.47 (s, 1H), 11.37 (s, 1H);

MS (ESI): 569 (M+H).

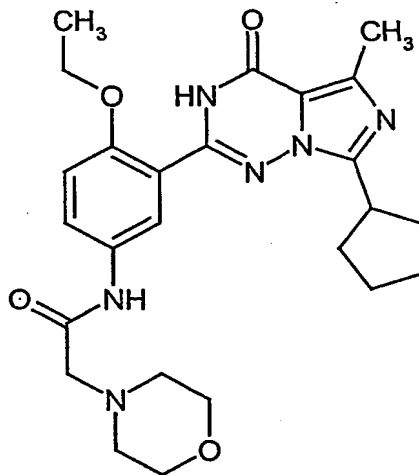
Beispiel 58

1-{3-[7-(2-Ethylheptyl)-5-methyl-4-oxo-3,4-dihydro-imidazo[5,1-f][1,2,4]-triazin-2-yl]-4-ethoxy-phenyl}-3-(4-fluorphenyl-sulfonyl)-harnstoff



- 5 Analog zur Vorschrift des Beispiels 54 werden 50 mg (0.121 mmol) der Aminoverbindung aus Beispiel 50A mit 548 mg (2.72 mmol) 4-Fluorbenzolsulfonylisocyanat in Tetrahydrofuran über 2 Tage umgesetzt. Nach Reinigung des Rohproduktes über Kieselgel mit Toluol und Essigsäureethylester als Eluens von 4:6 bis 3:7 erhält man 36.2 mg (48.6% d. Th.).
- 10 MS (ESI): 613 (M+H),
HPLC (analytisch): 81.0% RT: 4.92 min, Säule: Nucleosil C18 (125X4mm),
Laufmittel: 0.01m H₃PO₄ / Acetonitril (Gradient), Fluss: 2ml/min, 200-400nm.

15 **Beispiel 59**

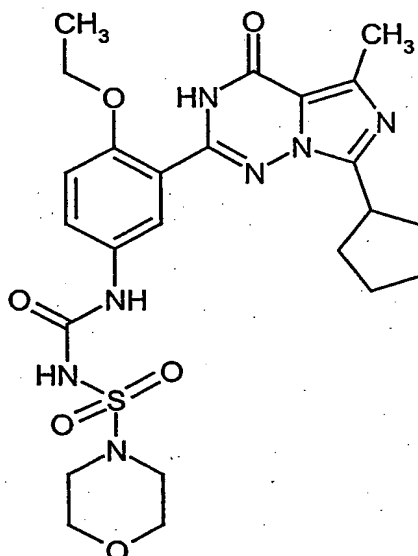


Zu einer Lösung aus 50 mg (0.14 mmol) des Amins Beispiel 42A in 1,2-Dichlorethan und 21.6 μ l (0.16 mmol) Et₃N wurden langsam 12.4 μ l (0.16 mmol) Chloracetylchlorid zugetropft. Nach 2 h erfolgte die Zugabe von 1 ml gesätt. NaHCO₃-Lösung und die Filtration über 1g Extrelut (CH₂Cl₂). Das Rohprodukt wurde abermals in 1,2-Dichlorethan gelöst, mit 87.1 μ l (0.34 mmol) Morpholin versetzt und 10 h auf 100°C erhitzt. Nach dem Nachrühren über Nacht bei Raumtemperatur wurde mit 0.5 ml gesätt. NaHCO₃-Lösung versetzt und über 500 mg Extrelut / 500 mg SiO₂ filtriert (Essigester). Das eingeeengte Rohprodukt wurde durch präparative Dünnschichtchromatographie gereinigt (CH₂Cl₂ : MeOH = 15:1). Man erhielt 18.9 mg (34.5 %) des gewünschten Produktes (81 % nach HPLC).

MS (ESI): m/z (%) 481 [M + H] (100)

¹H-NMR (200 MHz, D₆-DMSO): δ = 1.29 (t, 3H, CH₃), 1.55 - 2.05 (m, 8H, CH₂), 3.12 (s, 2H, CH₂), 3.45 (m, 1H, CH), 3.63 (t, 4H, CH₂), 4.07 (g, 2H, CH₂), 7.11 (d, 1H), 7.76 (m, 2H), 9.78 (bs, 1H, NH), 11.53 (bs, 1H, NH).

Beispiel 60



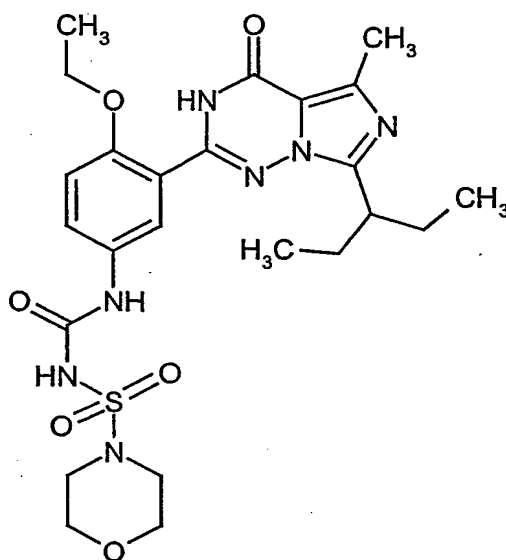
Zu einer auf 0°C gekühlten Lösung aus 50 mg (0.014 mmol) des Amins Beispiel 42A in 1,2-Dichlorethan wurden langsam 12.3 μ l (0.014 mmol) Chlorsulfonylisocyanat zugetropft. Nach dem Erwärmen auf Raumtemperatur rührte man 1 h nach und fügte

12.3 mg (0.014 mmol) Morpholin und 1 Äquivalent Morpholinomethyl-polystyrol (3.47 mmol/g) zu. Es wurde über Nacht nachgerührt und anschließend über 1g Kieselgel filtriert (Essigester) und das Rohprodukt durch präparative Dünnschichtchromatographie (CH_2Cl_2 : MeOH = 20:1) gereinigt. Man erhielt 2.3 mg (3.0 %) des Sulfonyleharnstoffderivates (91 % nach HPLC)

^1H -NMR (200 MHz, CDCl_3): δ = 1.55 (t, 3H, CH_3), 1.64 - 2.15 (m, 8H), 2.63 (s, 3H, CH_3), 3.51 (t, 4H, CH_2), 3.64 (m, 1H), 3.78 (t, 4H, CH_2), 4.23 (g, 2H, CH_2), 6.38 (bs, 1H, NH), 7.02 (d, 1H), 7.73 (dd, 1H), 7.86 (d, 1H), 9.95 (bs, 1H, NH).

10

Beispiel 61



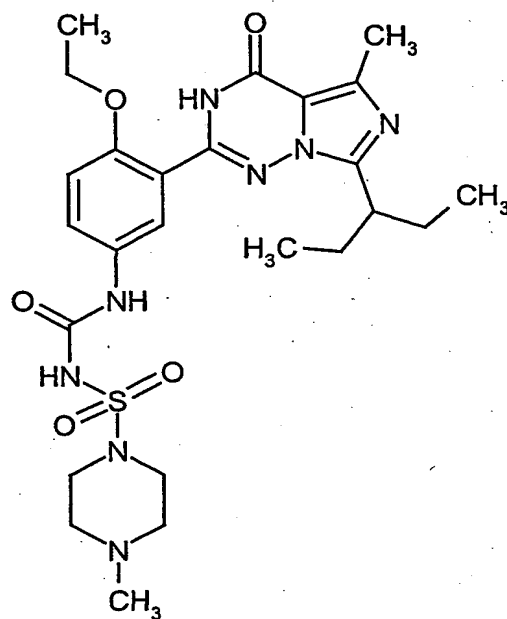
15

Zu einer auf 0°C gekühlten Lösung aus 30 mg (0.08 mmol) des Amins Beispiel 48A in 1,2-Dichlorethan wurden zunächst 7.4 μl (0.08 mmol) Chlorsulfonylisocyanat zugetropft. Nach dem Erwärmen auf Raumtemperatur rührte man 1 h nach und fügte 7.3 mg (0.08 mmol) Morpholin und eine Suspension aus 30 mg Morpholinomethyl-polystyrol (3.47 mmol/g) in 1,2-Dichlorethan zu. Nach 3 h wurde das Reaktionsgemisch filtriert und das Rohprodukt chromatographisch gereinigt (Gradient: CH_2Cl_2 \rightarrow CH_2Cl_2 : MeOH = 100 \rightarrow 40:1). Man erhielt 4.8 mg (10.9 %) des Sulfonyleharnstoffes (91 % nach HPLC).

20

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, $\text{D}_6\text{-DMSO}$): δ = 0.75 (t, 6H, CH_3), 1.29 (t, 3H, CH_3), 1.72 (m, 4H, CH_2), 2.53 (s, CH_3 , shoulder o / $\text{D}_6\text{-DMSO}$), 3.12 (m, 1H, CH), 3.42 (bt, 4H, CH_2), 3.59 (bt, 4H, CH_2), 4.06 (g, 2H, CH_2), 7.07 (d, 1H), 7.57 (m, 2H), 8.55 (bs, 1H, NH), 11.45 (bs, 1H, NH).

5

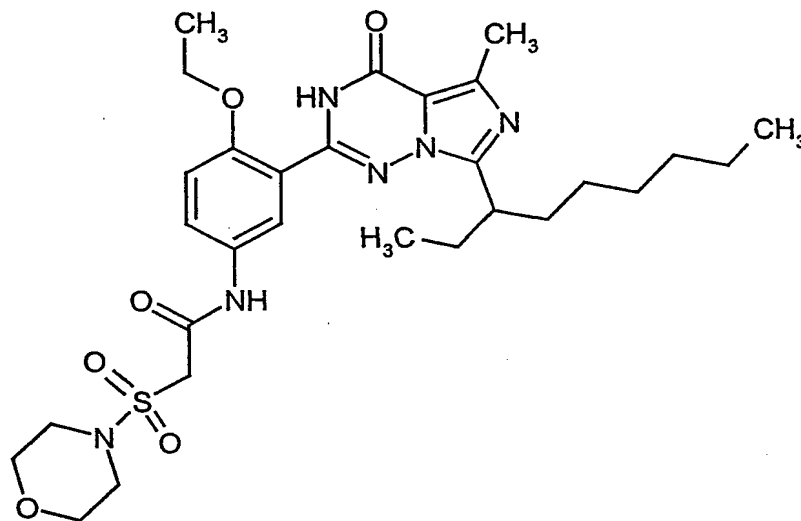
Beispiel 62

10 Analog Beispiel 61 wurden 30 mg (0.08 mmol) des Amins Beispiel 48A zu 9.5 mg (20.1 %) des Sulfonylharnstoffes (86 % nach HPLC) umgesetzt.

MS (ESI): m/z (%) = 561 [$\text{M} + \text{H}$] (30)

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, D_3COD): δ = 0.80 (t, 6H, CH_3), 1.42 (t, 3H, CH_3), 1.83 (m, 4H, CH_2 , CH), 2.34 (s, 3H CH_3), 2.52 (t, 4H, CH_2), 2.54 (s, 3H, CH_3), 3.57 (t, 4H, CH_2), 4.17 (g, 2H, CH_2), 7.09 (d, 1H), 7.49 (dd, 1H), 7.69 (d, 1H).

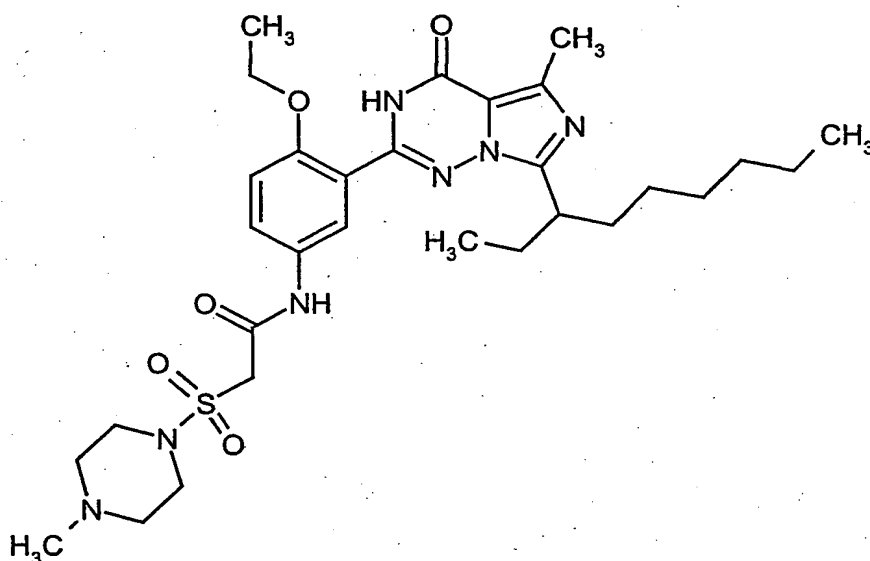
15

Beispiel 63

5 Zu einer auf -78°C gekühlten Lösung aus 3.2 mg (0.02 mmol) Chlorsulfonyliso-
cyanat in 1 ml Ether wurde eine zweite Lösung von 15 mg (0.04 mmol) des Amins
Beispiel 50A in 1 ml Dioxan langsam zugetropft. Es entstand eine Suspension die
kurzzeitig auf 0°C erwärmt wurde, dann für 1 h bei -78°C nachrührte, um bei 0°C,
12.6 mg (0.14 mmol) Morpholin zuzugeben. Man versetzte nach 2 h mit 2 ml 1 M
H₂SO₄ und filtrierte über 3 g Extrelut (Eluent: CH₂Cl₂). Das eingeeengte Rohprodukt
10 reinigte man durch präparative Dünnschichtchromatographie (CH₂Cl₂ : MeOH =
20:1) und erhielt 6.6 mg (30.2 %) des gewünschten Produktes.

MS (ESI): m/z (%) = 603 [M + H] (100)

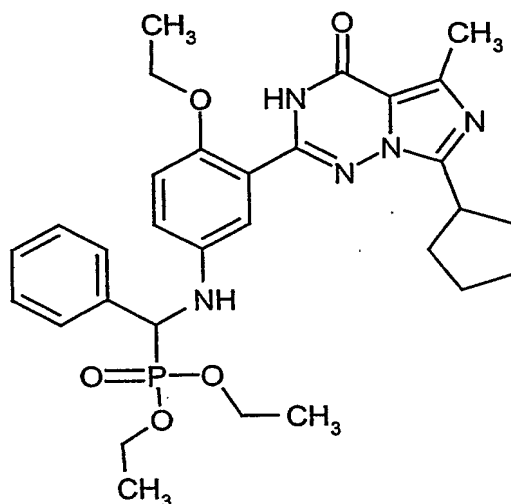
¹H-NMR (300 MHz, D₃COD): δ = 0.86 (m, 6H, 2 x CH₃), 1.24 (m, 8H, 4 x CH₂),
1.47 (t, 3H, CH₃), 1.71 - 2.02 (m, 4H, 2 x CH₂), 2.63 (s, 3H, CH₃), 3.63 - 3.85 (m,
15 7H, 3 x CH₂, CH), 4.23 (g, 2H, CH₂O), 7.18 (d, 1H), 7.76 (dd, 1H), 8.06 (d, 1H).

Beispiel 64

Analog Beispiel 63 wurden 14.9 mg (0.04 mmol) des Amins Beispiel 50A mit 3.2 mg (0.02 mmol) Chlorsulfonylisocyanat und 14.5 mg (0.14 mmol) N-Methylpiperazin umgesetzt. Nach präoperativer Dünnschichtchromatographie erhielt man 2.4 mg (10.8 %) des gewünschten Produktes.

MS (ESI): m/z (%) = 616 [$M + H$] (100)

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): δ = 0.83 (m, 6H, 2 x CH_3), 1.09 - 1.34 (m, 11H, 4 x CH_2 , CH_3), 1.85 (m, 4H, 2 x CH_2), 2.31 (s, 3H, CH_3), 2.49 (bt, 4H, 2 x CH_2), 2.65 (s, 3H, CH_3), 3.40 (bt, 4H, 2 x CH_2), 4.01 (s, 2H, CH_2), 4.26 (g, 2H, CH_2), 7.05 (d, 1H), 7.83 (dd, 1H), 8.13 (d, 1H), 8.29 (bs, 1H).

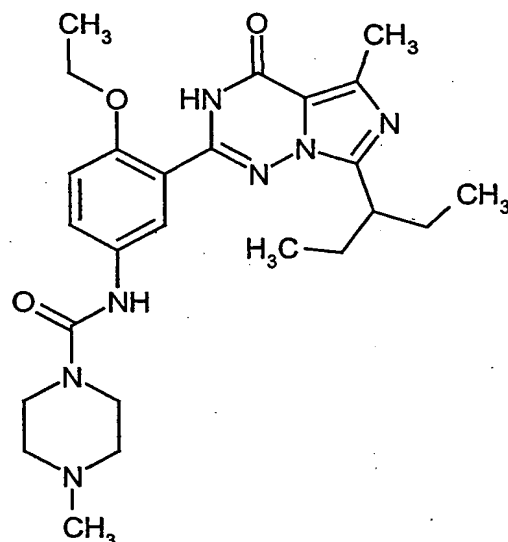
Beispiel 65

5 Eine Lösung aus 50 mg (0.14 mmol) des Amins Beispiel 42A, 18.0 mg (0.17 mmol) frisch destilliertem Benzaldehyd und 23.5 mg (0.17 mmol) Phosphorigsäurediethyl-ester wurde 20 h auf 80°C erhitzt. Man entfernte die flüchtigen Bestandteile im Hochvakuum und reinigte den Rückstand chromatographisch (Gradient: CH₂Cl₂ → CH₂Cl₂ : MeOH = 10:1). Die beiden produkthaltigen Fraktionen wurden vereinigt und mittels präparativer Dünnschichtchromatographie nachgereinigt (CH₂Cl₂ : MeOH = 20:1). Man erhielt 20.1 mg (24.5 %) des gewünschten Produktes.

10 MS (ESI): m/z (%) = 580 [M + H] (100)

¹H-NMR (200 MHz, D₆-DMSO): δ = 1.05 (t, 3H, CH₃), 1.22 (m, 9H, 3 x CH₂), 1.55 - 2.05 (m, 8H, 4 x CH₂), 3.65 - 4.15 (m, 7H, 3 x CH₂, CH), 5.02 (dd, 1H, CHN), 6.32 (dd, 1H, NH), 6.90 (m, 2H), 7.05 (d, 1H), 7.29 (m, 3H), 7.52 (m, 2H), 11.32 (bs, 1H, NH).

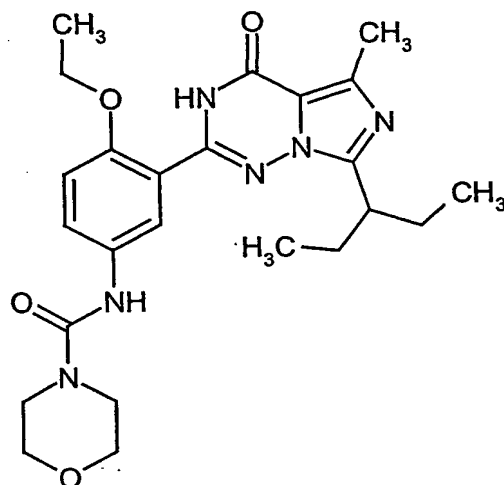
15

Beispiel 66

Zu einer Lösung aus 80 mg (0.23 mmol) des Amins Beispiel 48A in 1,4-Dioxan wurden 19 μ l (0.16 mmol) Diphosgen zugetropft und 20 h nachgerührt. Nach dem Einengen im Vakuum wurde der Rückstand zweimal in Benzol aufgenommen und nochmals eingeengt. 30 mg (0.07 mmol) des erhaltenen Carbamoylchlorids wurden als Rohprodukt in 1 ml 1,2-Dichlorethan gelöst, mit 8.6 mg (0.09 mmol) N-Methylpiperazin versetzt und 20 h bei Raumtemperatur nachgerührt. Nach dem Quenchen mit 0.5 ml H₂O und der Filtration über Extrelut / Kieselgel (CH₂Cl₂ : MeOH = 95:5), erhielt man 30 mg (87 %) des Harnstoffderivates (90 % nach HPLC).

MS (DCI, NH₃): m/z (%) 482 [M + H] (10)

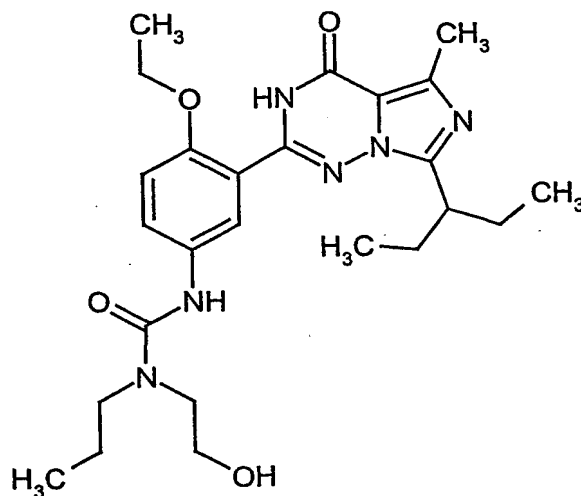
¹H-NMR (200 MHz, D₆-DMSO): δ = 0.75 (t, 6H, CH₃), 1.28 (t, 3H, CH₃), 1.72 (m, 4H, CH₂), 2.22 (bt, 4H, CH₂), 3.12 (m, 1H, CH), 3.43 (bt, 4H, CH₂), 3.91 (s, 3H, CH₃), 4.05 (g, 2H, CH₂), 7.05 (d, 1H), 7.58 (m, 2H), 8.53 (bs, 1H, NH), 11.48 (bs, 1H, NH)

Beispiel 67

Analog Beispiel 66 wurden 30 mg (0.08 mmol) des Carbamoylchlorids mit 7.51 (0.09 mmol) Morpholin umgesetzt. Zur Aufarbeitung wurde mit 0.5 ml 2 N HCl versetzt und über 500 mg Extrelut und 500 mg SiO₂ filtriert (CH₂Cl₂). Man erhielt 26.2 mg (77.9 %) des Harnstoffes (95.2 % nach HPLC).

MS (DCI, NH₃): m/z (%) 469 [M + H] (10 %); 382 [M - 87] (100)

¹H-NMR (200 MHz, D₆-DMSO): δ = 0.75 (t, 6H, CH₃), 1.28 (t, 3H, CH₃), 1.72 (m, 4H, CH₂), 3.10 (m, 1H, CH), 3.42 (t, 4H, CH₂), 3.59 (t, 4H, CH₂), 4.06 (g, 2H, CH₂), 7.05 (d, 1H), 7.58 (m, 2H), 8.57 (bs, 1H, NH), 11.49 (bs, 1H, NH)

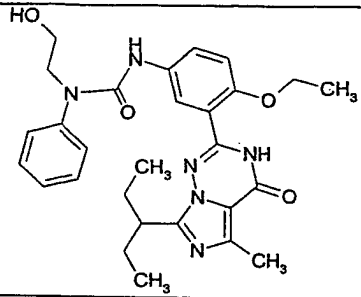
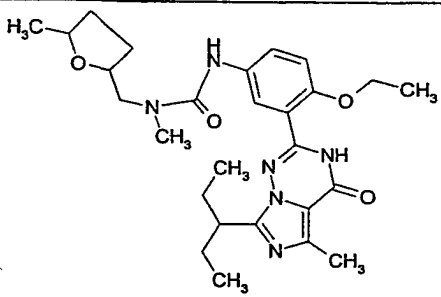
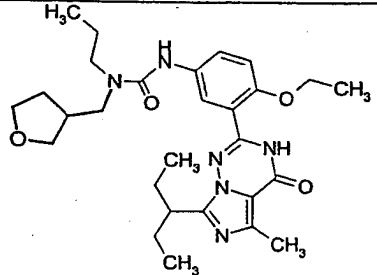
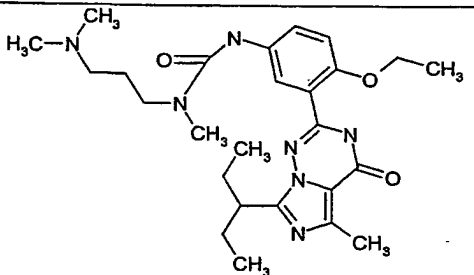
Beispiel 68

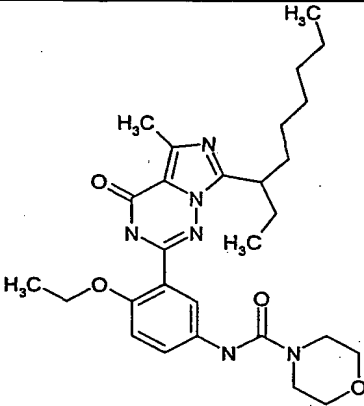
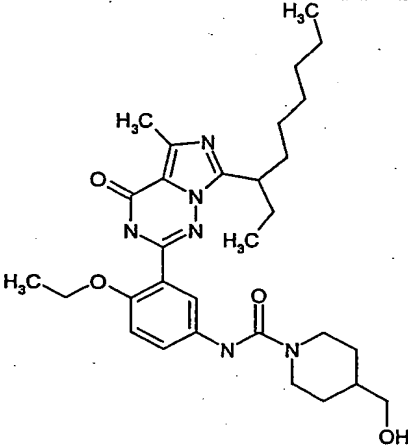
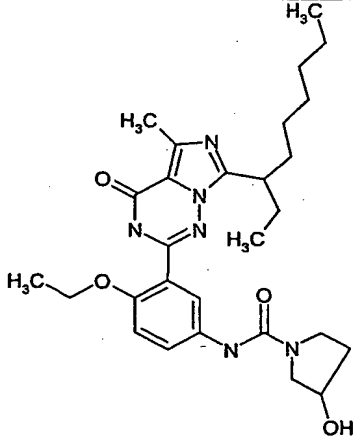
Analog Beispiel 66 wurden 30 mg (0.08 mmol) des Carbamoylchlorids zu 33 mg (95%) des Harnstoffes (87% nach HPLC) umgesetzt.

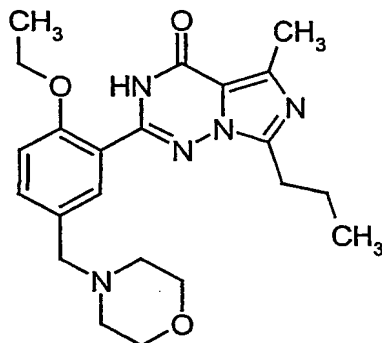
MS (DCI, NH₃): m/z (%) 485 [M + H] (10); 382 [M - 87] (100)

¹H-NMR (200 MHz, D₆-DMSO): δ = 0.74 (t, 6H, CH₃), 0.83 (t, 3H, CH₃), 1.28 (t, 3H, CH₃), 1.50 (m, 2H, CH₂), 1.72 (m, 4H, CH₂), 3.05 - 3.61 (m, 6H, CH₂), 4.07 (g, 2H, CH₂), 7.07 (d, 1H), 7.51 (m, 2H), 8.42 (bs, 1H, NH), 11.49 (bs, 1H, NH).

Die Verbindungen der folgenden Tabelle 1 wurden parallelsynthetisch analog Beispiel 66 aus dem Amin Beispiel 48A, Diphosgen und dem entsprechenden Amin hergestellt. Neutrale Endprodukte wurden mit 0,5 ml 1 molarer Schwefelsäurelösung, basische Endprodukte mit 0,5 ml gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung ge-
quenchet.

Bsp.-Nr.	Struktur	MG [g/mol]	HPLC-- Area % bei 210 nm	Mz + H
69		518,621	80	519
70		510,642	87	511
71		524,669	76	525
72		497,646	69	498

Bsp.-Nr.	Struktur	MG [g/mol]	HPLC-- Area % bei 210 nm	Mz + H
73		524,669	82	525
74		552,723	82	553
75		524,669	72	525

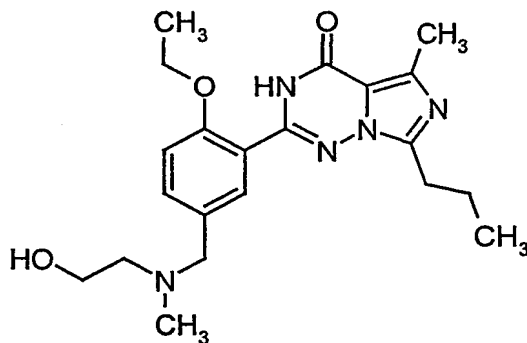
Beispiel 76

5 Eine Lösung aus 300 mg (0,83 mmol) der Chlormethylverbindung Beispiel 51 A und 217 mg (2,5 mmol) Morpholin in 10 ml 1,2-Dichlorethan wurde 15 h auf 80°C erhitzt. Der ausgefallene Niederschlag wurde abgesaugt. Das eingeeengte Rohprodukt verrührte man mit Ether und filtrierte erneut ein Gemisch aus Produkt und Edukt, welches man chromatographisch reinigte (Gradient CH₂Cl₂ / MeOH = 50:1 -> 20:1).

10 Man erhielt 163 mg (47,8%) des gewünschten Produkts.

MS (ESI): m/z = 412 [M+H] (100)

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 1,05 (t, 3H, CH₃); 1,57 (t, 3H, CH₃); 1,89 (m, 2H, CH₂); 2,48 (bt, 4H, 2 x CH₂); 2,65 (s, 3H, CH₃); 3,02 (t, 2H, CH₂); 3,52 (s, 2H, CH₂); 3,72 (t, 4H, 2 x CH₂); 4,25 (g, 2H, CH₂); 7,02 (d, 1H); 7,49 (dd, 1H); 8,08 (d, 1H); 9,90 (bs, 1H, NH).

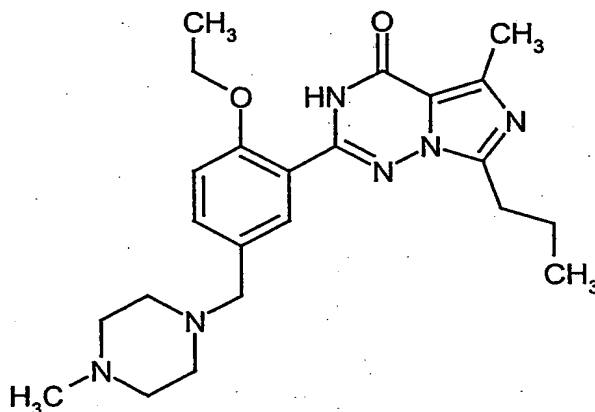
Beispiel 77

Eine Lösung aus 300 mg (0,8 mmol) de Chlormethylverbindung Beispiel 51A und 222 mg (2,5 mmol) N-Ethyl-2-aminoethanol in 10 ml 1,2-Dichlormethan wurde 6 h unter Rückfluss erhitzt, abgekühlt und nach Filtration im Vakuum eingengt. Nach chromatographischer Reinigung (Gradient: CH₂Cl₂ → CH₂Cl₂ / MeOH = 10:1) erhielt man 190 mg (55%) des Produktes leicht verunreinigt und 68 mg (20%) saubereres Produkt.

MS (ESI): m/z = 414 [M+H] (100)

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 1,05 (t, 3H, CH₃); 1,09 (t, 3H, CH₃), 1,57 (t, 3H, CH₃); 1,88 (m, 2H, CH₂); 2,63 (m, 4H, 2 x CH₂); 2,65 (s, 3H, CH₃); 3,01 (t, 2H, CH₂); 3,59 (t, 2H, CH₂); 3,65 (s, 2H, CH₂); 4,25 (m, 2H, CH₂); 7,02 (d, 1H); 7,43 (dd, 1H); 8,08 (d, 1H); 9,95 (bs, 1H, NH).

Beispiel 78

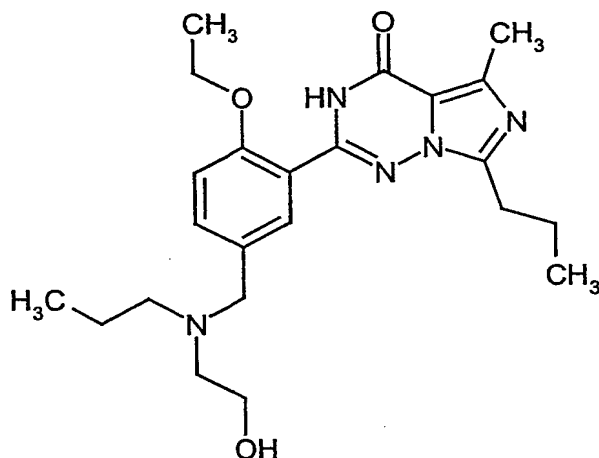


Zu einer Lösung aus 20 mg (0.06 mmol) der Chlormethylverbindung Beispiel 51A in 0.5 ml 1,2-Dichlorethan wurden 6.7 mg (0.07 mmol) N-Methylpiperazin und 8.4 mg (0.08 mmol) Et₃N zugegeben und 15 h bei Raumtemperatur nachgerührt. Es wurde mit 0.5 ml gesätt. NaHCO₃-Lösung versetzt und über 500 mg Extrelut / 500 mg SiO₂ filtriert (Eluent: Essigester). Nach dem Einengen erfolgte eine dünnschichtchromatographische Reinigung (CH₂Cl₂ : MeOH = 10:1). Man erhielt 7.7 mg (32.7 %) des gewünschten Produktes.

MS (ESI): m/z (%) = 425 [M + H] (50)

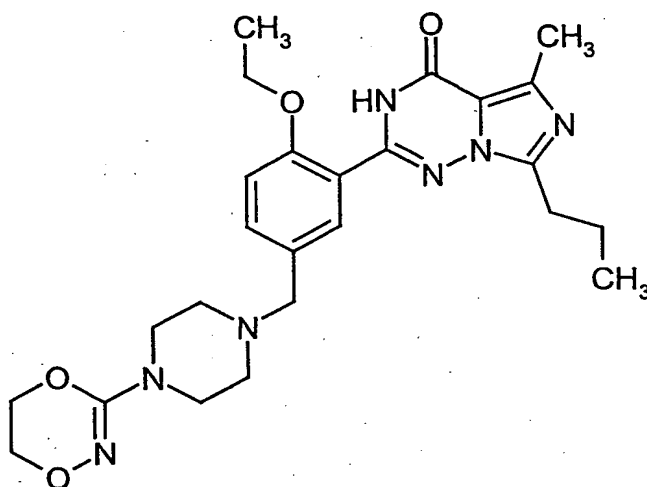
$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CD_3OD): δ = 1.02 (t, 3H, CH_3), 1.45 (t, 3H, CH_3), 1.84 (m, 2H, CH_2), 2.33 (s, 3H, CH_3), 2.43 - 2.65 (m, 8H, 4 x CH_2), 2.58 (s, 3H, CH_3), 2.97 (t, 2H, CH_2), 3.56 (s, 2H, CH_2), 4.20 (g, 2H, CH_2), 7.16 (d, 1H), 7.51 (dd, 1H), 7.72 (d, 1H).

5 **Beispiel 79**



10 Analog Beispiel 78 wurden 20 mg (0.06 mmol) der Chlormethylverbindung Beispiel 51A mit 6.9 mg (0.07 mmol) N-Propyl-2-aminoethanol und 8.4 mg (0.08 mmol) Et_3N umgesetzt. Präparative Dünnschichtchromatographie (CH_2Cl_2 : MeOH = 10:1) lieferte 3.6 mg (15.2 %) des gewünschten Produktes.

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CD_3OD): δ = 0.89 (t, 3H, CH_3), 0.99 (t, 3H, CH_3), 1.44 (t, 3H, CH_3), 1.55 (m, 2H, CH_2), 1.82 (g, 2H, CH_2), 2.48 (t, 2H, CH_2), 2.58 (s, 3H, CH_3), 2.64 (t, 2H, CH_2), 2.96 (t, 2H, CH_2), 3.62 (t, 2H, CH_2), 3.67 (s, 2H, CH_2), 4.18 (g, 2H, CH_2), 4.60 (bs, 1H, OH), 7.12 (d, 1H), 7.50 (dd, 1H), 7.73 (d, 1H).

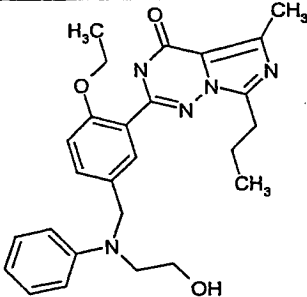
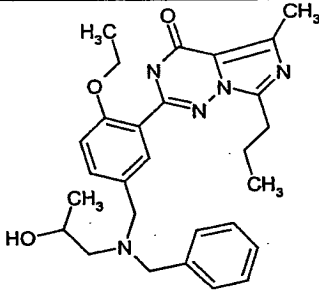
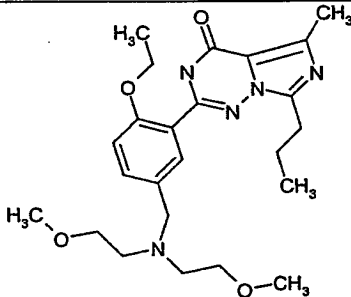
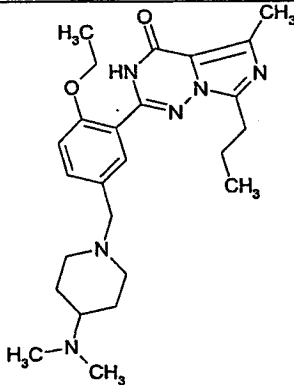
Beispiel 80

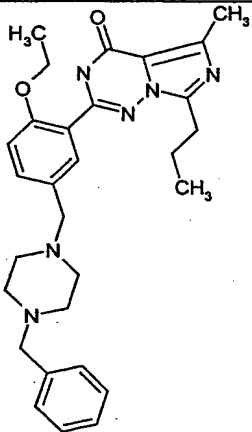
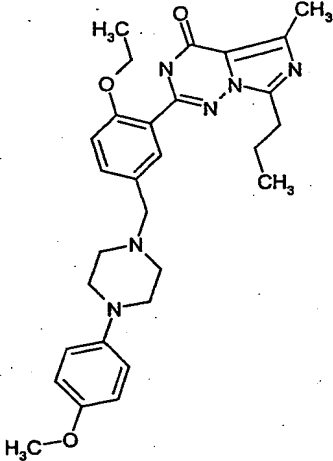
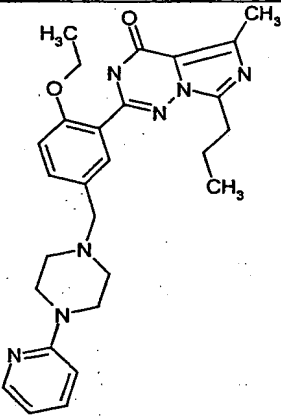
Analog Beispiel 76 wurden 300 mg (0.83 mmol) der Chlormethylverbindung Beispiel 51A mit 424 mg (2.5 mmol) 4-(1-DioxazinyI)-piperidin bei 80°C umgesetzt.
5 Nach 15 h wurde mit H₂O versetzt. Wiederholte chromatographische Aufarbeitung lieferte 14.5 mg (3.5 %) des gewünschten Produktes.

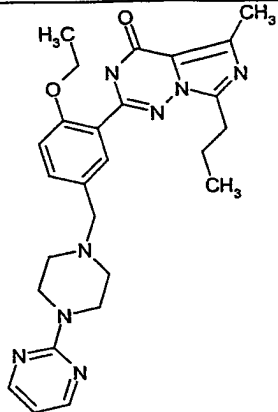
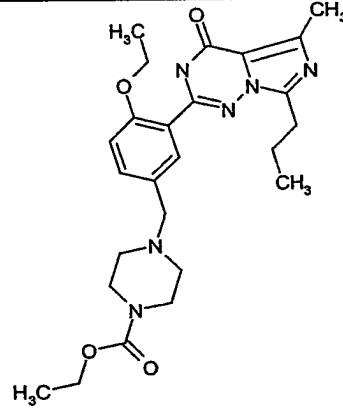
MS (ESI): m/z (%) = 495 [M + H] (100)

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 1.05 (t, 3H, CH₃), 1.56 (t, 3H, CH₃), 1.70 - 2.10 (m, 8H, 4 x CH₂), 1.90 (m, 2H, CH₂), 2.64 (s, 3H, CH₃), 3.02 (t, 2H, CH₂), 3.51 (s, 2H, CH₂), 4.03 (t, 2H, CH₂), 4.25 (g, 2H, CH₂), 4.30 (m, 2H, CH₂), 7.01 (d, 1H), 7.47 (dd, 1H), 8.05 (d, 1H), 10.91 (bs, 1H, NH).
10

Die Verbindungen der folgenden Tabelle wurden parallelsynthetisch analog Beispiel 78 aus der Chlormethylverbindung Beispiel 51 A und dem entsprechenden
15 Amin hergestellt. Wenn nach 24 h bei RT noch Ausgangsmaterial im DC-detektierbar war, wurde weitere 24 h bei 60 °C gerührt.

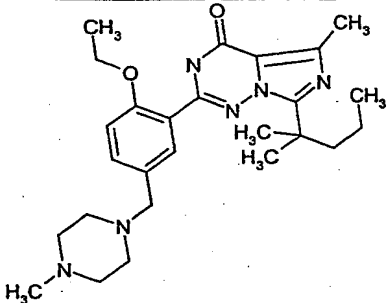
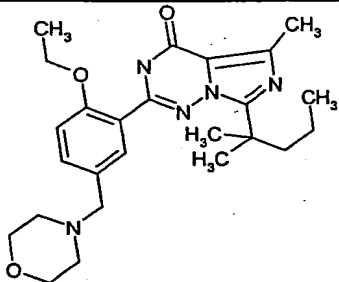
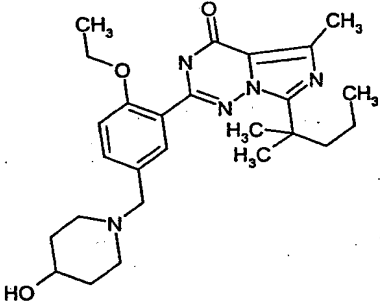
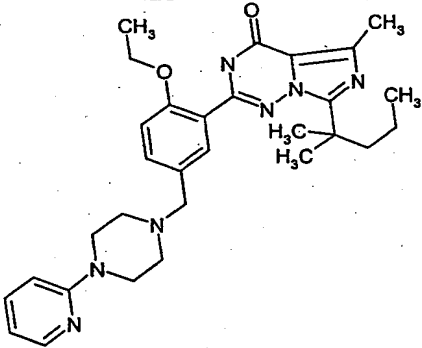
Bsp.-Nr.	Struktur	MG [g/mol]	HPLC-- Area % bei 210 nm	Mz + H
81		461,569	51	462
82		489,623	62	490
83		457,578	45	458
84		453,613	66	454

Bsp.-Nr.	Struktur	MG [g/mol]	HPLC-- Area % bei 210 nm	Mz + H
85		500,649	56	501
86		516,649	53	517
87		487,61	64	488

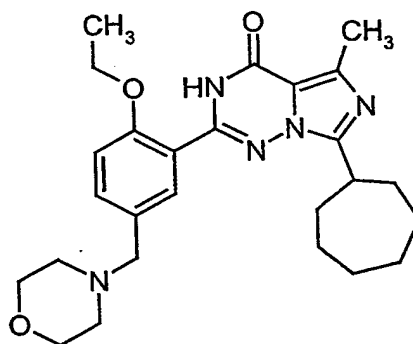
Bsp.-Nr.	Struktur	MG [g/mol]	HPLC-- Area % bei 210 nm	Mz + H
88		488,597	71	489
89		482,588	72	483

Die Verbindungen der folgenden Tabelle wurden parallelsynthetisch analog Beispiel 78 aus der Chlormethylverbindung Beispiel 53 A und dem entsprechenden Amin hergestellt. Wenn nach 24 h bei RT im DC noch Ausgangsmaterial detektierbar war, wurde weitere 24 h bei 60 °C gerührt.

5

Bsp.-Nr.	Struktur	MG [g/mol]	HPLC— Area % bei 210 nm	Mz + H
90		466,63176	100	467,3
91		453,5894	92,65	454,3
92		467,61649	86,42	468,3
93		529,69103	100	530,3

Bsp.-Nr.	Struktur	MG [g/mol]	HPLC— Area % bei 210 nm	Mz + H
94		494,64231	73,53	495,3

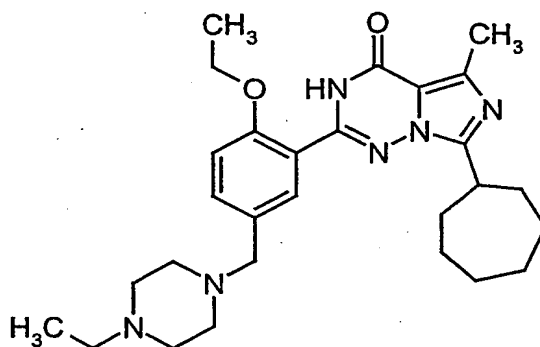
Beispiel 95

- 5 Analog Beispiel 76 wurden 50 mg (0,12 mmol) der Chlormethylverbindung Beispiel 55A mit 31,5 mg (0,36 mmol) Morpholin 15 h bei 80°C umgesetzt. Dünnschichtchromato-graphische Reinigung (CH₂Cl₂/MeOH = 10:1) lieferte 25,5 mg (46%) des gewünschten Produktes.

MS (ESI): m/z (%) = 466 [M+H] (100)

- 10 ¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 1,56 (t, 3H, CH₃); 1,57 - 2,12 (m, 12H, 6 x CH₂); 2,48 (bt, 4H, 2 x CH₂); 2,62 (s, 3H, CH₃); 3,43 (m, 1H, CH); 3,52 (s, 2H, CH₂); 3,72 (bt, 4H, 2 x CH₂); 4,25 (g, 2H, CH₂); 7,01 (d, 1H); 7,47 (dd, 1H); 8,11 (d, 1H); 9,89 (bs, 1H, NH).

- 15 **Beispiel 96**

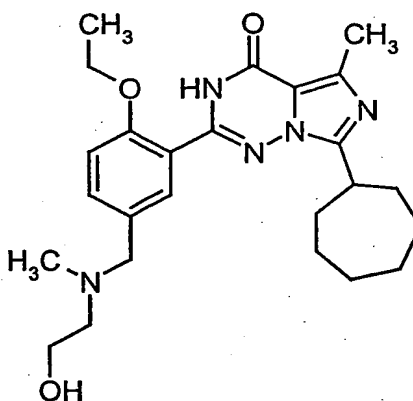


Analog Beispiel 76 wurden 50 mg (0,12 mmol) der Chlormethylverbindung
Beispiel 55A mit 41,3 mg (0,36 mmol) N-Ethylpiperazin 15 h bei 80°C umgesetzt.
Dünnschichtchromatographische Reinigung (CH₂Cl₂ : MeOH = 5:1) lieferte 18,9 mg
5 (32%) des gewünschten Produktes (92%ig nach HPLC).

MS (ESI): m/z (%) = 493 [M+H] (56)

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 1,09 (t, 3H, CH₃); 1,56 (t, 3H, CH₃); 1,57 - 2,12
(m, 12H, 6 x CH₂); 2,44 (g, 2H, CH₂); 2,52 (bm, 8H, 4 x CH₂); 2,66 (s, 3H, CH₃);
3,42 (m, 1H, CH); 3,54 (s, 2H, CH₂); 4,25 (g, 2H, CH₂); 6,99 (d, 1H); 7,43 (dd, 1H);
10 8,10 (d, 1H); 9,89 (bs, 1H, NH).

Beispiel 97

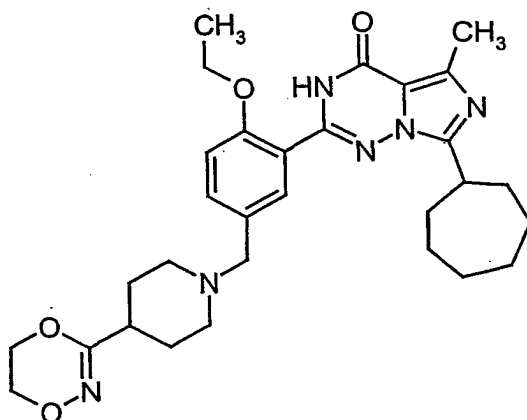


Analog Beispiel 76 wurden 50 mg (0,12mmol) der Chlormethylverbindung Beispiel
15 55A mit 32 mg (0,36 mmol) N-Ethyl-2-aminoethanol 15 h bei 80°C umgesetzt.
Reinigung durch präparative Dünnschichtchromatographie (CH₂Cl₂ : MeOH = 20:1)
lieferte 17,3 mg (31%) des gewünschten Produktes (87%ig nach HPLC).

MS (ESI): m/z (%) = 468 [M+H] (80)

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, $\text{D}_6\text{-DMSO}$): δ = 0,99 (t, 3H, CH_3); 1,28 (t, 3H, CH_3); 1,42 - 2,05 (m, 12H); 3,46 (g, 2H, CH_2); 3,55 (s, 2H, CH_2); 4,07 (g, 2H, CH_2); 4,35 (m, 1H, CH); 7,09 (d, 1H); 7,43 (dd, 1H); 7,49 (d, 1H).

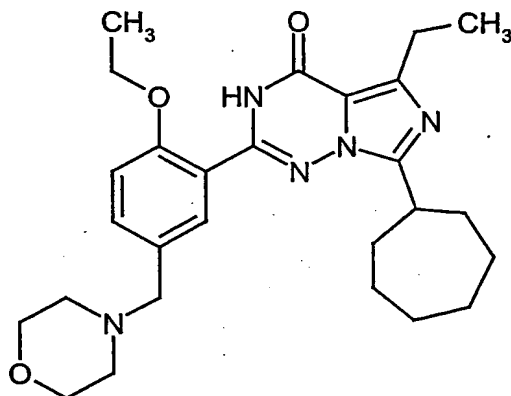
5 **Beispiel 98**



Analog Beispiel 76 wurden 50 mg (0,12 mmol) der Chlormethylverbindung Beispiel 55A mit 61 mg (0,36 mmol) 4-(1-Dioxazinyl)-piperidin umgesetzt. Man erhielt 17 mg (26%) des gewünschten Produktes.

10 MS (ESI): m/z (%) = 549 $[\text{M}+\text{H}]$ (50)

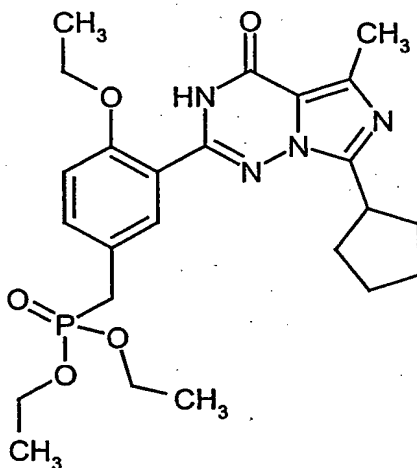
$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): δ = 1,5 - 2,1 (m, 25H); 2,63 (s, 3H, CH_3); 2,93 (bd, 1H); 3,45 (m, 1H, CH); 3,52 (s, 2H, CH_2); 4,02 (m, 2H, CH_2); 4,2 - 4,4 (m, 4H, 2 x CH_2); 6,95 (d, 1H); 7,45 (dd, 1H); 8,08 (d, 1H); 9,85 (bs, 1H, NH).

Beispiel 99

Analog Beispiel 76 wurden 60 mg (0.14 mmol) der Chlormethylverbindung Beispiel 56A mit 36.6 mg (0.42 mmol) Morpholin 15 h auf 80°C erhitzt. Präparative Dünnschichtchromatographie (CH₂Cl₂ : MeOH = 10:1) lieferte 38.7 mg (57.7 %) des gewünschten Produktes.

MS (ESI): m/z (%) = 480 [M + H] (100)

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 1.33 (t, 3H, CH₃), 1.58 (t, 3H, CH₃), 1.60 - 2.10 (m, 12H, 6 x CH₂), 2.49 (m, 4H, 2 x CH₂), 3.02 (g, 2H, CH₂), 3.45 (m, 1H, CH), 3.54 (s, 2H, CH₂), 3.73 (bt, 4H, 2 x CH₂), 4.25 (g, 2H, CH₂), 7.02 (d, 1H), 7.46 (dd, 1H), 8.11 (d, 1H), 9.90 (bs, 1H, NH).

Beispiel 100

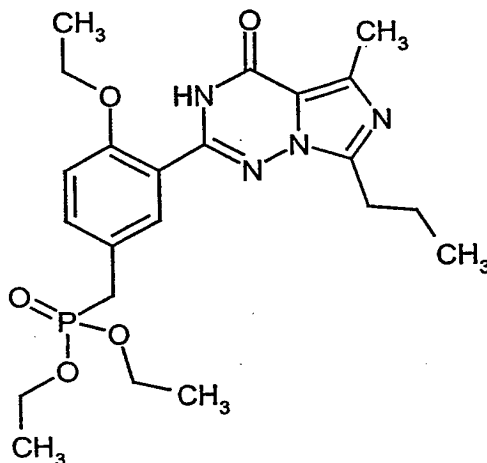
Zu einer Suspension aus 50 mg (0.13 mmol) der Chlormethylverbindung Beispiel 54A in 1 ml Triethylphosphit wurden 20.8 µl (0.15 mmol) Et₃N gegeben und

zunächst 30 Min. auf 100°C erhitzt, dann 48 h bei Raumtemperatur nachgerührt. Man versetzte mit 0.5 ml gesätt. NaHCO₃- Lösung und filtrierte über eine zwei-phasige Kartusche (500 mg Extrelut / 500 mg SiO₂, Eluent: Essigester). Nach dem Einengen im Vakuum wurde dünnschichtchromatographisch (CH₂Cl₂ : MeOH = 20:1) gereinigt. Man erhielt 14.4 mg (23 %) des gewünschten Produktes.

MS (ESI): m/z (%) = 503 [M + H] (100)

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 1.30 (t, 6H, 2 x CH₃), 1.58 (t, 3H, CH₃), 1.61 - 2.17 (m, 8H, 4 x CH₂), 3.02 (g, 2H, CH₂), 3.19 (d, 2H, CH₂P), 3.62 (m, 1H, CH), 4.07 (g, 4H, 2 x CH₂), 4.24 (g, 2H, CH₂), 7.02 (g, 1H), 7.45 (dt, 1H), 8.02 (t, 1H), 9.89 (bs, 1H, NH).

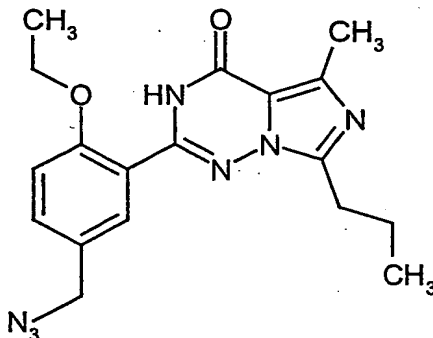
Beispiel 101



Analog Beispiel 100 wurden 50 mg (0.14 mmol) der Chlormethylverbindung Beispiel 51A mit 1 ml Triethylphosphit und 23.1 µl (0.17 mmol) Et₃N umgesetzt. Nach präparativer Dünnschichtchromatographie (CH₂Cl₂ : MeOH = 20:1) erhielt man 20 mg des gewünschten Produktes, welches mit dem unsubstituierten Triazinon NUN 4792 verunreinigt war (2:1 nach HPLC).

MS (ESI): m/z (%) = 463 [M + H] (100)

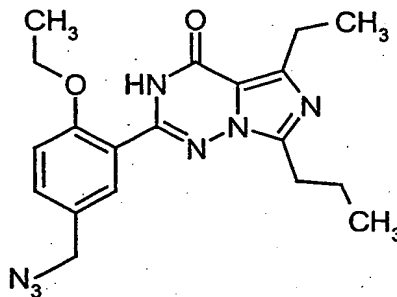
¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 1.03 (t, 3H, CH₃), 1.29 (t, 6H, 2 x CH₂), 1.58 (t, 3H, CH₃), 1.89 (m, 2H, CH₂), 2.65 (s, 3H, CH₃), 3.02 (g, 2H, CH₂), 3.19 (d, 2H, CH₂P), 4.08 (m, 4H, 2 x CH₂), 4.25 (g, 2H, CH₂), 7.03 (d, 1H), 7.48 (dt, 1H), 8.05 (t, 1H), 9.95 (bs, 1H, NH).

Beispiel 102

Zu einer Suspension aus 1 g (2.7 mmol) der Chlormethylverbindung Beispiel 51A in
30 ml DMF wurden 0.2 g (3.0 mmol) NaN_3 gegeben und 17 h nachgerührt. Es wurde
mit 1 M NaOH versetzt und zweimal mit Essigester extrahiert. Nach dem Trocknen
über MgSO_4 , dem Einengen im Hochvakuum (Probe nur im handwarmen Wasserbad
erwärmt) erhielt man 0.82 g (80.5 %) des gewünschten Produktes.

MS (DCI, NH_3): m/z (%) = 368 [$\text{M} + \text{H}$] (100)

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, $\text{D}_6\text{-DMSO}$): δ = 0.93 (t, 3H, CH_3), 1.32 (t, 3H, CH_3), 1.73 (m, 2H, CH_2), 2.83 (t, 2H, CH_2), 4.12 (g, 2H, CH_2), 4.45 (s, 2H, CH_2), 7.20 (d, 1H), 7.54 (m, 1H), 11.57 (bs, 1H, NH).

Beispiel 103

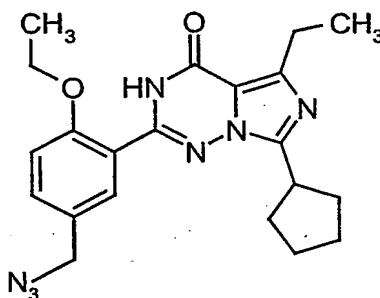
Zu einer Suspension aus 250 mg (0,66mmol) der Chlormethylverbindung Bei-
spiel 52A in 6 ml DMF wurden 48 mg (0,73 mmol) NaN_3 gegeben und 17 h bei
Raumtemperatur nachgerührt. Nach der Zugabe von 1 N NaOH extrahierte man
zweimal mit Essigester, engte im Vakuum ein und reinigte chromatographisch

(Gradient: Cyclohexan : Essigester = 5:1 → 1:2). Man erhielt 68 mg (28%) des Azids (88% nach HPLC).

MS (ESI): m/z (%) = 382 [M+H] (100)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 1,03 (t, 3H, CH_3); 1,33 (t, 3H, CH_3); 1,58 (t, 3H, CH_3); 1,89 (m, 2H, CH_2); 3,01 - 3,07 (m, 4H, 2 x CH_2); 4,26 (g, 2H, CH_2); 4,49 (s, 2H, CH_2); 7,07 (d, 1H); 7,46 (dd, 1H); 8,09 (d, 1H); 9,86 (bs, 1H, NH).

Beispiel 104



10

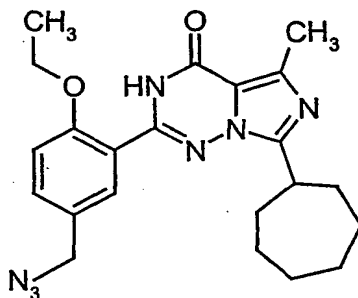
Zu einer Suspension aus 200 mg (0,5 mmol) der Chlormethylverbindung Beispiel 54A in 6 ml DMF wurden 36 mg (0,55 mmol) NaN_3 zugefügt und nach 17 h bei Raumtemperatur mit 1 M NaOH versetzt. Die wässrige Phase extrahierte man zweimal mit Essigester, trocknete die organische Phase über MgSO_4 und engte im Vakuum ein. Chromatographische Reinigung (Cyclohexan : Essigester = 1:1) lieferte 105 mg (52%) des Azids (75% nach HPLC).

15

MS (ESI): m/z (%) = 408 [M+H] (100)

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): δ = 1,32 (t, 3H, CH_3); 1,57 (t, 3H, CH_3); 1,68 - 2,25 (m, 8H, CH_2); 3,02 (g, 2H, CH_2); 3,63 (m, 1H, CH); 4,27 (g, 2H, CH_2); 4,39 (s, 2H, CH_2); 7,06 (d, 1H); 7,45 (dd, 1H); 8,11 (d, 1H); 9,84 (bs, 1H, NH).

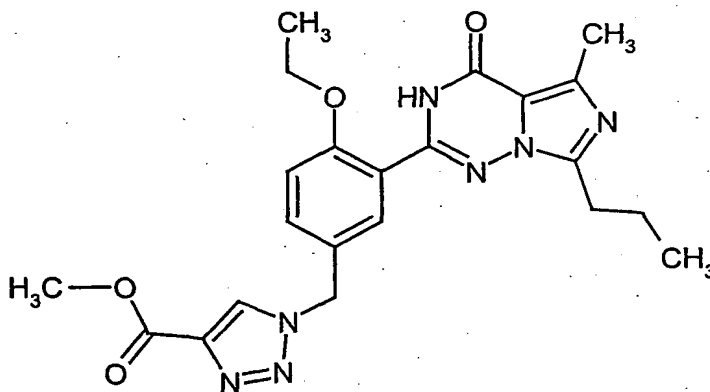
20

Beispiel 105

- 5 Analog Beispiel 102 wurden 150 mg der Chlormethylverbindung Beispiel 55a umgesetzt. Nach chromatographischer Reinigung (Gradient: $\text{CH}_2\text{Cl}_2 \rightarrow \text{CH}_2\text{Cl}_2 : \text{MeOH} = 1 \rightarrow 10:1$) erhielt man 35,4 mg (23%) Azid (67% nach HPLC).

MS (ESI): m/z (%) = 422 $[\text{M}+\text{H}]$ (100)

- 10 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 1,56 (t, 3H, CH_3); 1,59 - 2,09 (m, 12H, 6 x CH_2); 2,64 (s, 3H, CH_3); 3,45 (m, 1H, CH); 4,24 (g, 2H, CH_2); 4,38 (s, 2H, CH_2); 7,08 (d, 1H); 7,45 (dd, 1H); 8,09 (d, 1H); 9,82 (bs, 1H, NH).

Beispiel 106

- 15 Zu einer Suspension aus 40 mg (0.11 mmol) des Azids Beispiel 102 in 1 ml DME wurde soviel DMF zugetropft, bis eine homogene Lösung entstand und anschließend 13.3 mg (0.16 mmol) Propiolsäuremethylester zugetropft. Man erhitzte 20 h unter Rückfluss, kondensierte das Lösungsmittel im Hochvakuum ab und versetzte den Rückstand mit 1 ml H_2O . Nach der Filtration über 1 g Extrelut (Eluent: Essigester)

wurde das eingengt Rohprodukt durch präparative Dünnschichtchromatographie (CH_2Cl_2 : MeOH = 20:1) gereinigt. Man erhielt 24.3 mg (49.4 %) des gewünschten Produktes als Regioisomerengemisch (12,5 : 1 nach NMR)

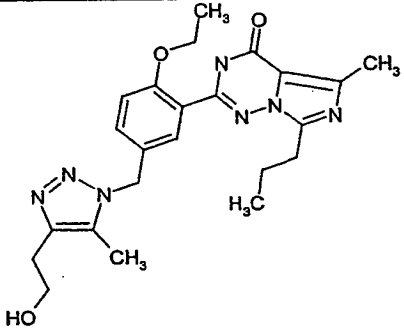
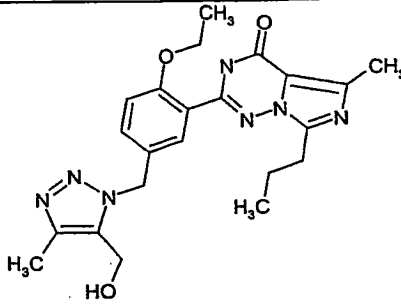
MS (ESI): m/z (%) = 452 [M + H] (100)

5 Hauptregioisomer:

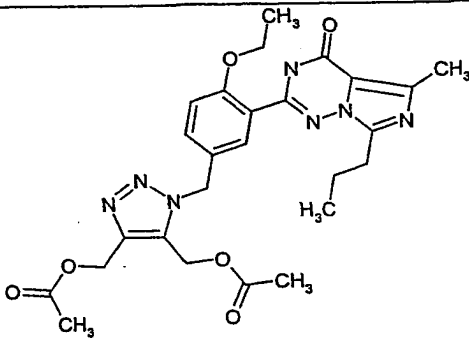
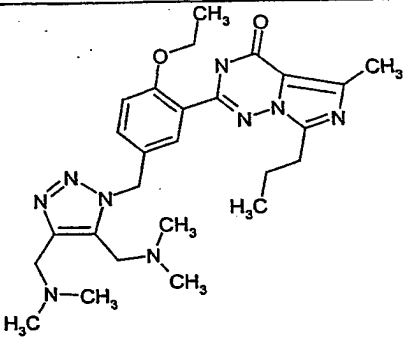
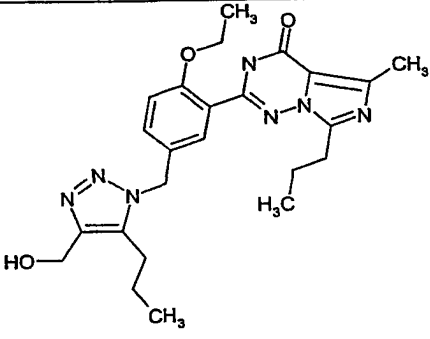
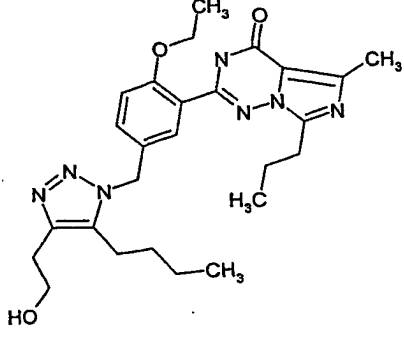
^1H -NMR (200 MHz, CDCl_3): δ = 1.03 (t, 3H, CH_3), 1.57 (t, 3H, CH_3), 1.98 (m, 2H, CH_2), 2.64 (s, 3H, CH_3), 2.99 (t, 2H, CH_2), 3.95 (s, 3H, OCH_3), 4.27 (g, 2H, CH_2), 5.62 (s, 2H, CH_2), 7.08 (d, 1H), 7.43 (dd, 1H), 8.05 (s, 1H), 8.11 (d, 1H), 9.79 (bs, 1H, NH).

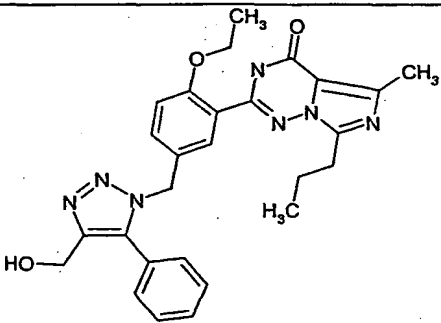
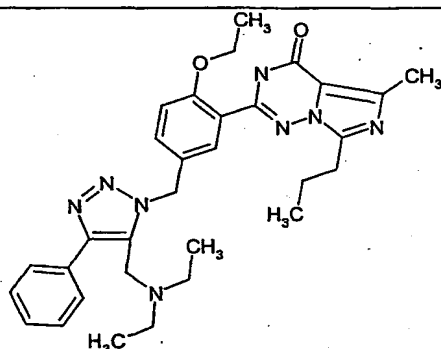
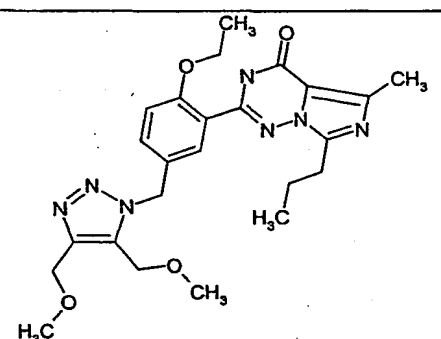
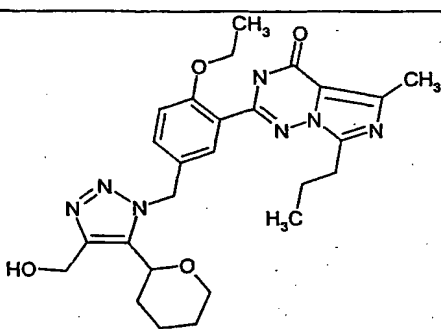
10

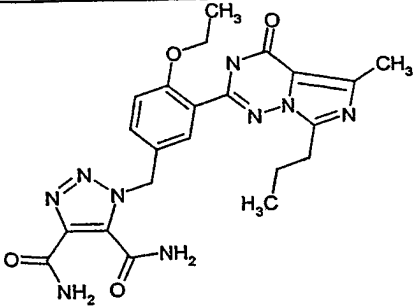
Die Verbindungen der folgenden Tabelle wurden parallelsynthetisch analog Beispiel 106 aus dem Azid Beispiel 102 hergestellt. Das Alkin wurde jeweils in 3-fachem Überschuss eingesetzt.

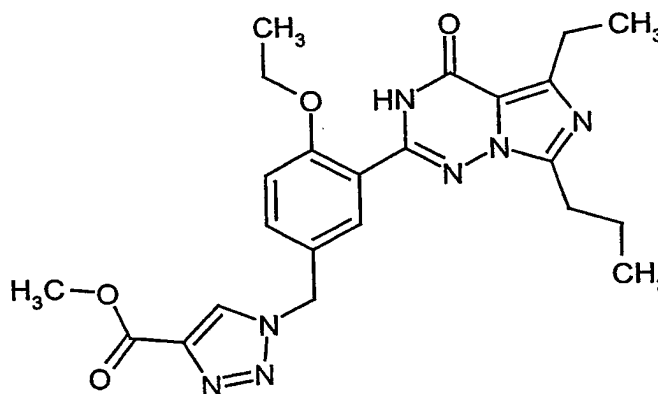
Bsp.-Nr.	Struktur	MG [g/mol]	HPLC-- Area % bei 210 nm	Mz + H
107		451,53	88,4	452,5327
108		437,51	100	438,5056

Bsp.-Nr.	Struktur	MG [g/mol]	HPLC-- Area % bei 210 nm	Mz + H
109		465,52	100	466,5161
110		507,64	82,7	508,641
111		481,56	100	482,5592
112		451,53	100	452,5327

Bsp.-Nr.	Struktur	MG [g/mol]	HPLC-- Area % bei 210 nm	Mz + H
113		537,58	100	538,5803
114		507,64	93,5	508,6439
115		465,56	100	466,5598
116		493,61	96,5	494,614

Bsp.-Nr.	Struktur	MG [g/mol]	HPLC-- Area % bei 210 nm	Mz + H
117		499,58	100	500,5773
118		554,70	97,4	555,7009
119		481,56	100	482,5592
120		507,60	100	508,5974

Bsp.-Nr.	Struktur	MG [g/mol]	HPLC-- Area % bei 210 nm	Mz + H
121		479,50	96,9	480,5025

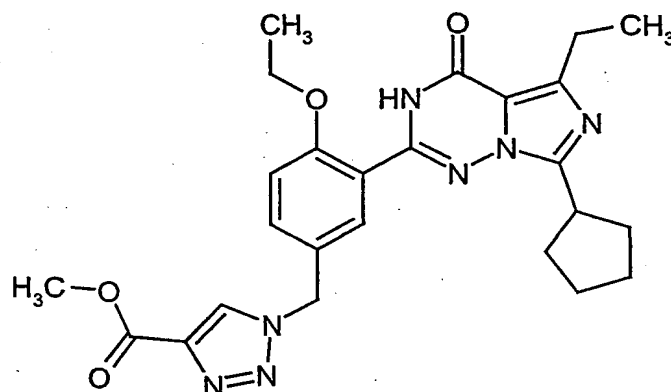
Beispiel 122

5 Analog Beispiel 106 wurden 67 mg (0.18 mmol) des Azids Beispiel 103 mit 21.4 mg (0.25 mmol) Propiolsäuremethylester 20 h unter Rückfluss erhitzt. Das Rohprodukt wurde mit Ether verrührt. Man erhielt 29.6 mg (36.2 %) des mit dem Hauptregioisomeren angereicherte Produkt (9,3 : 1 nach NMR). Die Mutterlauge enthielt laut LC-MS unter anderem noch vom regioisomeren Produktgemisch (1 : 1,82).

MS (ESI): m/z (%) = 466 [M + H] (100)

10 Hauptregioisomer:

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 1.04 (t, 3H, CH₃), 1.35 (t, 3H, CH₃), 1.59 (t, 3H, CH₃), 1.88 (m, 2H, CH₂), 3.03 (m, 4H, 2 x CH₂), 3.96 (s, 3H, OCH₃), 4.27 (g, 2H, CH₂), 5.62 (s, 2H, CH₂), 7.08 (d, 1H), 7.43 (dd, 1H), 8.12 (d, 1H), 9.82 (bs, 1H, NH).

Beispiel 123

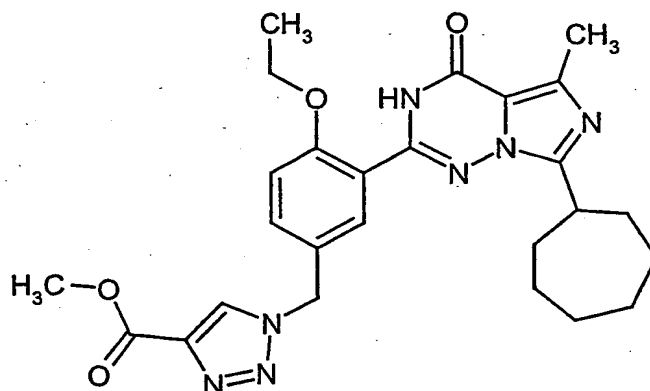
Analog Beispiel 106 wurden 100 mg (0.25 mmol) des Azids Beispiel 104 mit 29.9 mg (0.36 mmol) Propiolsäuremethylester 20 h unter Rückfluss erhitzt. Man
 5 filtrierte den ausgefallenen Feststoff ab, wusch mit Ether nach und erhielt 47.8 mg (39.6 %) des Produktes in Form des Hauptregioisomeren. Die Mutterlauge enthielt laut LC-MS unter anderem noch regioisomeres Produktgemisch (1 : 2,3).

MS (ESI): m/z (%) = 492 [M + H] (100)

Hauptregioisomer:

10 $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): δ = 1.32 (t, 3H, CH_3), 1.58 (t, 3H, CH_3), 1.66 - 2.18 (m, 8H, 4 x CH_2), 3.03 (g, 2H, CH_2), 3.62 (m, 1H, CH), 3.95 (s, 3H, OCH_3), 4.27 (g, 2H, CH_2), 5.63 (s, 2H, CH_2), 7.08 (d, 1H) 7.43 (dd, 1H), 8.05 (s, 1H), 8.10 (d, 1H), 9.88 (bs, 1H, NH).

15 **Beispiel 124**



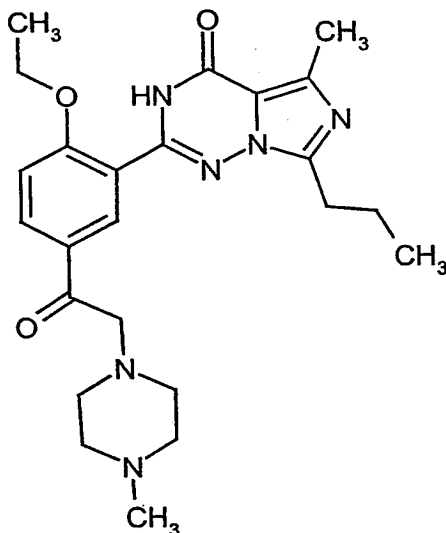
Analog Beispiel 106 wurden 70 mg (0.17 mmol) des Azids Beispiel 106 mit 20.3 mg (0.24 mmol) Propiolsäuremethylester umgesetzt. Das Rohprodukt wurde aus Ether

umkristallisiert. Man erhielt 24.5 mg (29.2 %) des Hauptregioisomeren. Die Mutterlauge enthielt nach LC-MS ein Gemisch beider Regioisomeren (15 : 22).

MS (ESI): m/z (%) = 506 [M + H] (100)

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): δ = 1.22 (t, 3H, CH_3), 1.45 - 2.05 (m, 12H, 6 x CH_2),
5 2.65 (s, 3H, CH_3), 3.48 (m, 1H, CH), 3.95 (s, 3H, OCH_3), 4.27 (g, 2H, CH_2), 5.63 (s,
2H, CH_2), 7.08 (d, 1H), 7.43 (dd, 1H), 8.05 (s, 1H), 8.10 (d, 1H), 9.87 (bs, 1H, NH).

Beispiel 125

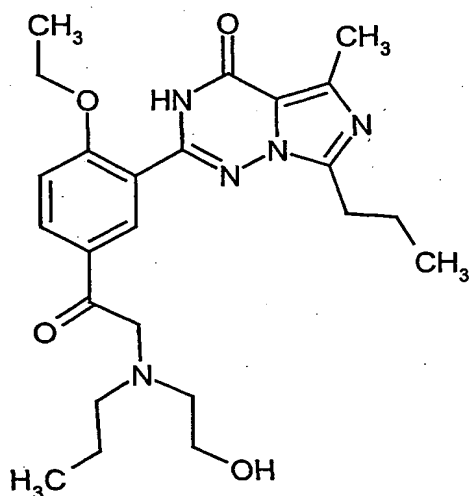


10

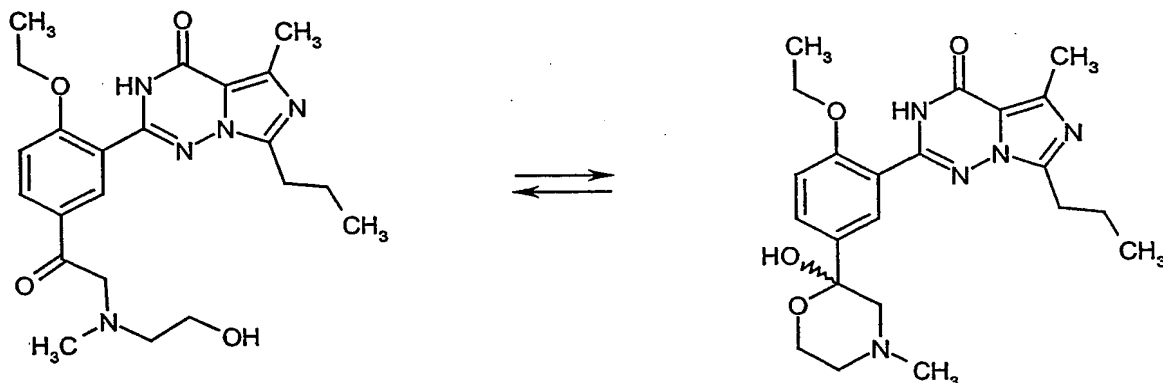
Zu einer Suspension aus 20 mg (0.046 mmol) des Phenacylbromids Beispiel 57A in
0.5 ml 1,2-Dichlorethan wurden 18.5 mg (0.18 mmol) N-Methylpiperazin gegeben
und 4 h auf 80°C erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde mit 0.5 ml gesätt. NaHCO_3 -
Lsg. versetzt und durch Filtration über 500 mg Extrelut / 500 mg Kieselgel (Eluent:
15 Essigester) aufgearbeitet. Das eingegangte Rohprodukt wurde chromatographisch
(Gradient: $\text{CH}_2\text{Cl}_2 \rightarrow \text{CH}_2\text{Cl}_2$: MeOH 10:1 \rightarrow 5:1) gereinigt. Man erhielt 18.4 mg
(88 %) Produkt.

MS (ESI): m/z (%) = 453 [M + H] (60)

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): δ = 1.05 (t, 3H, CH_3), 1.58 (t, 3H, CH_3), 1.88 (m, 2H,
20 CH_2), 2.65 (s, 3H, CH_3), 2.75 (s, 3H, CH_3), 3.17 (g, 2H, CH_2), 3.17 - 3.25 (m, 8H, 4
x CH_2), 3.98 (s, 2H, CH_2), 4.35 (g, 2H, CH_2), 7.13 (d, 1H), 8.08 (dd, 1H), 8.70 (d,
1H), 9.57 (bs, 1H, NH)

Beispiel 126

- 5 Eine Suspension aus 25 mg (0.057 mmol) des Phenacylbromids Beispiel 57A und 23.8 mg (0.23 mmol) N-Propyl-2-aminoethanol in 0,5 ml 1,2-Dichlormethan wurde für 10 h auf 80°C erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde mit 0.5 ml gesätt. NaHCO₃-Lsg. versetzt und über eine biphasige Kartusche (obere Phase: 500 mg Extrelut, 500 mg Kieselgel) filtriert (Eluent: Essigester). Nach dem Einengen erhielt man 23.6 mg
- 10 Rohprodukt, welches durch präparative Dünnschichtchromatographie gereinigt wurde (CH₂Cl₂ : MeOH = 20:1). Man erhielt 9.4 mg (35.8 %) Produkt.
- MS (ESI): m/z (%) = 456 (100) [M + H]
- ¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 0.95 (t, 3H, CH₃), 1.03 (t, 3H, CH₃), 1.43 - 1.68 (m, 5H), 1.88 (m, 2H), 2.20 - 2.45 (m, 4H), 2.84 (bd, 2H), 3.02 (t, 2H), 4.25 (g, 2H),
- 15 7.03 (d, 1H), 7.75 (dd, 1H), 8.38 (d, 1H), 9.82 (bs, 1H, NH).

Beispiel 127

5

12

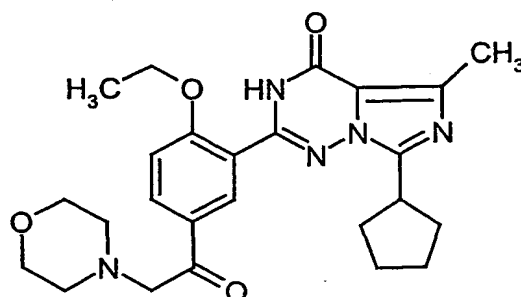
10

Zu einer Suspension aus 40 mg (0.09 mmol) des Phenacylbromids Beispiel 57A in 0.5 ml 1,2-Dichlorethan wurden 27.7 mg (0.37 mmol) N-Methyl-2-aminoethanol gegeben und 4 h auf 60°C erhitzt. Es wurde mit 1 ml H₂O versetzt und über 1g Extrelut filtriert (Eluent: CH₂Cl₂). Das Rohprodukt wurde zunächst chromatographisch (Gradient: CH₂Cl₂/MeOH 40:1 → 10:1) und die Produktfraktion mittels präparativer Dünnschichtchromatographie (CH₂Cl₂/MeOH 20:1) gereinigt. Man erhielt 9.5 mg (24.1 %) des gewünschten Produktes als Gemisch aus offenkettiger, 1, und cyclisierter Form, 2.

MS (ESI): m/z (%) = 428 [M + H] (100)

15

2: ¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 1.03 (t, 3H, CH₃), 1.53 (t, 3H, CH₃), 1.89 (m, 2H, CH₂), 2.22 (t, 2H, CH₂), 2.33 (s, 3H, CH₃), 2.64 (s, 3H, CH₃), 2.78 (bt, 2H, CH₂), 3.02 (t, 2H, CH₂), 3.87 (dd, 1H), 4.19 (dd, 1H), 4.26 (g, 2H, CH₂), 7.03 (d, 1H), 7.75 (dd, 1H), 8.38 (d, 1H), 9.79 (bs, 1H, NH).

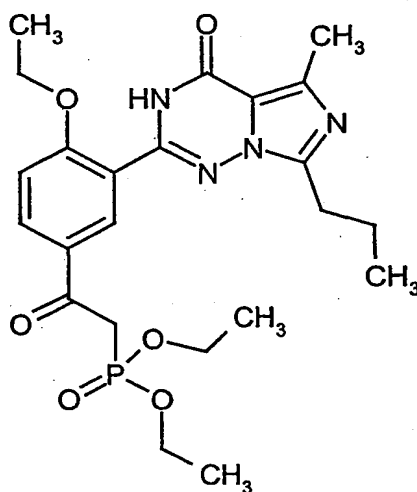
Beispiel 128

Zu einer Lösung von 1,0 g (2,2 mmol) des Phenacylbromids Beispiel 59A in 10 ml
5 Methylenchlorid werden 0,42 g (4,8 mmol) Morpholin gegeben. Nach Zusatz von
etwas Methanol wird der Ansatz wieder klar. Nach 2 h Rühren bei RT wird mit
Wasser ausgeschüttelt, die organische Phase über Natriumsulfat getrocknet und ein-
gedampft. Der Rückstand wird durch Chromatographie über Kieselgel mit Methylen-
chlorid / Methanol 20:1 gereinigt.

10 Ausbeute: 0,56 g (55,3%)

^1H NMR (300 MHz, CD_3OD): 1.47 (t, 3H), 1.56-2.20 (m, 8H), 2.60 (s, 3H), 2.64 (t, 4H), 3.67 (quin., 1H), 3.74 (t, 4H), 3.90 (s, 2H), 4.30 (quart., 2H), 7.28 (d, 1H), 8.25 (dd, 1H), 8.38 (d, 1H).

15 **Beispiel 129**



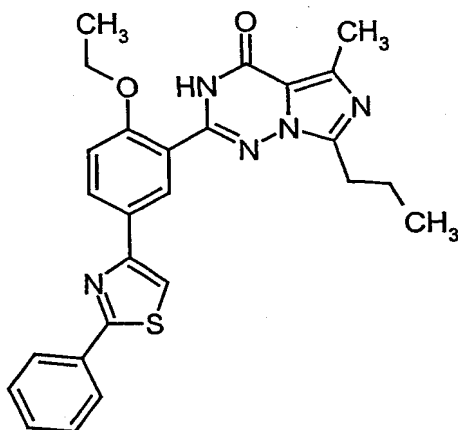
Zu einer Suspension aus 20 mg (0.05 mmol) des Phenacylbromids Beispiel 57A in
1 ml Triethylphosphit wurden 5.6 mg (0.06 mmol) Et_3N gegeben und 2 h bei Raum-

temperatur nachgerührt. Man versetzte mit 0.5 ml gesätt. NaHCO_3 -Lösung und filtrierte über 500 mg Extrelut / 500 mg SiO_2 (Eluent: Essigester). Nach dem Einengen reinigte man mittels präparativer Dünnschichtchromatographie (CH_2Cl_2 : $\text{MeOH} = 20:1$). Man erhielt 7.9 mg (34.9 %) des gewünschten Produktes.

5 MS (DCI, NH_3): m/z (%) = 491 [M + H] (100)

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, D_6 -DMSO): $\delta = 0.93$ (t, 3H, CH_3), 1.27 (m, 9H, 3 x CH_3), 1.72 (g, 2H, CH_2), 2.82 (t, 2H, CH_2), 4.13 (m, 6H, 3 x CH_2), 5.07 (t, 1H, CH_2P), 5.48 (t, 1H, CH_2P), 7.21 (d, 1H), 7.75 (m, 2H).

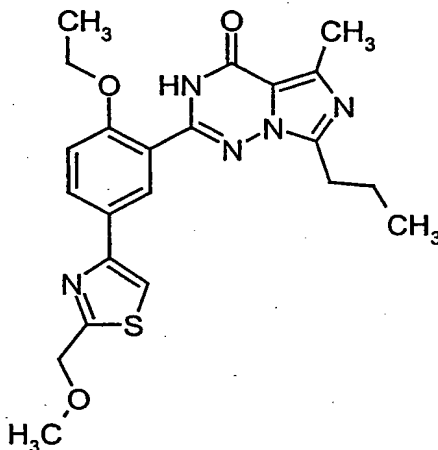
10 **Beispiel 130**



Eine Lösung aus 100 mg (0,23 mmol) des Phenacylbromids Beispiel 57A und 31,7 g (0,23 mmol) Thiobenzamid in 3,8 ml EtOH wurde 30 Min. auf 60°C erhitzt. Das Produkt wurde abgesaugt und mit Diethylether nachgewaschen. Nach dem Einengen
15 im Vakuum erhielt man 31,1 mg (28,6%) des gewünschten Produktes.

MS (ESI): $m/z = 472$ [M+H] (100)

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, D_6 -DMSO): $\delta = 0,95$ (t, 3H, CH_3); 1,34 (t, 3H, CH_3); 1,77 (m, 2H, CH_2); 2,58 (s, 3H, CH_3); 2,99 (t, 3H, CH_2); 4,20 (g, 2H, CH_2); 7,30 (d, 1H); 7,52 (m, 3H); 8,02 (m, 2H); 8,17 (m, 3H); 12,16 (bs, 1H, NH).

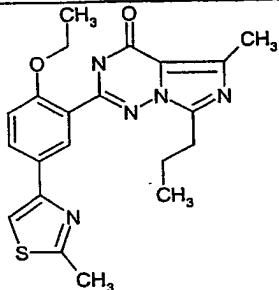
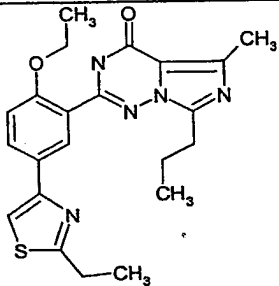
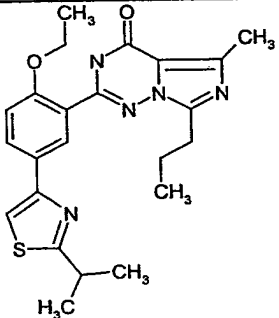
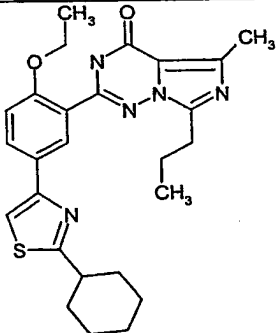
Beispiel 131

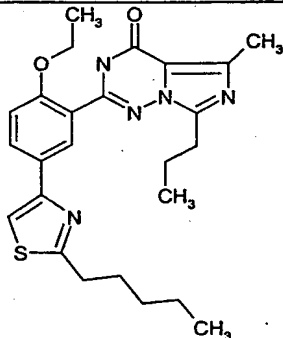
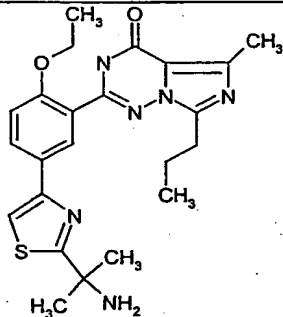
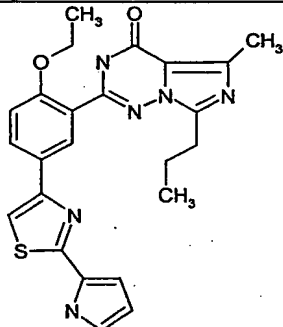
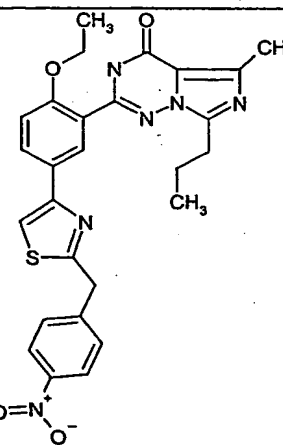
5 Eine Lösung aus 30 mg (0,07 mmol) des Phenacylbromid Beispiel 57A und 8,7 mg (0,08 mmol) 2-Methoxythioacetamid in 2 ml Isopropanol wurden 6 h auf 80°C erhitzt und anschließend im Rotationsverdampfer eingeeengt. Das Rohprodukt wurde mit Ether verrührt und abgesaugt. Man erhielt 22,3 mg (73,3%) des gewünschten Produktes.

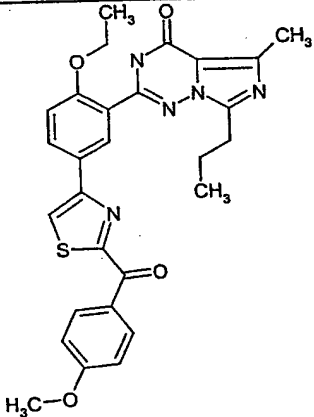
MS (DCI, NH₃): m/z (%) = 440 [M+H] (100)

10 ¹H-NMR (200 MHz, D₆-DMSO): δ = 0,95 (t, 3H, CH₃); 1,32 (t, 3H, CH₃); 1,78 (m, 2H, CH₂); 2,59 (s, 3H, CH₃); 3,01 (t, 2H, CH₂); 3,43 (s, 3H, OCH₃); 4,18 (g, 2H, CH₂); 4,77 (s, 2H, CH₂); 7,28 (d, 1H); 8,11 (m, 3H); 12,10 (bs, 1H, NH).

15 Die Verbindungen der folgenden Tabelle wurden parallelsynthetisch nach folgender Vorschrift hergestellt: 0,1 mmol des Thioamids und 32,5 mg (0,075 mmol) des Phenacylbromids Beispiel 57 A wurden in 1 ml DMF 2 h auf 70°C erhitzt und anschließend über Nacht bei RT gerührt. Nach Zugabe von 0,5 ml gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung wurde über eine zweiphasige Kartusche (500 mg Extrehit/500 mg Kieselgel) filtriert (Eluens: Essigsäureethylester). Anschließend
20 wurde in der Speed-Vac eingeeengt und die Reinheit durch LC-MS bestimmt.

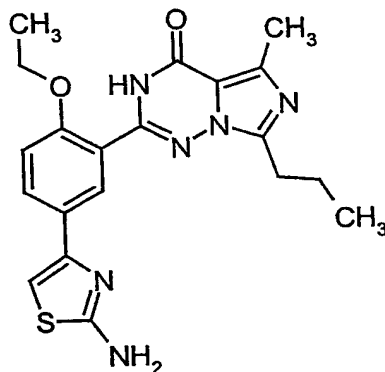
Bsp.-Nr.	Struktur	MG [g/mol]	HPLC-- Area % bei 210 nm	Mz + H
132		409,51376	92	410
133		423,54085	80	424
134		437,56794	85	438
135		477,63327	81	478

Bsp.-Nr.	Struktur	MG [g/mol]	HPLC-- Area % bei 210 nm	Mz + H
136		465,62212	84	466
137		452,58261	71	453
138		460,56188	72	461
139		530,61007	79	531

Bsp.-Nr.	Struktur	MG [g/mol]	HPLC-- Area % bei 210 nm	Mz + H
140		529,62249	69	530

Beispiel 141

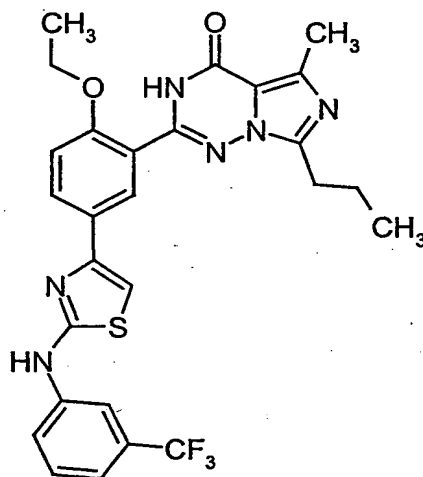
2-{[2-Ethoxy-5-[4-(2-aminothiazol)]phenyl]-5-methyl-7-propyl-3H-imidazo[5,1-f]-
1,2,4]triazin-4-on



Eine Lösung aus 40 mg (0,1 mmol) des Phenacylbromids Beispiel 57A in 2 ml Iso-
propanol wurde zu 9,13 mg (0,12 mmol) Thioharnstoff gegeben und 10 h auf 80°C
erhitzt. Es folgt die Zugabe von 1 ml H₂O und die Filtration des Reaktionsgemisches
über eine mit 1 g Extrelut (Oberphase) und 500 mg SiO₂ gefüllte Kartusche (Lauf-
mittel: Essigester). Das Filtrat wurde im Vakuum eingeeengt und man erhielt 7,1 mg
(18,7% d. Th.) 2-{[2-Ethoxy-5-[4-(2-aminothiazol)]phenyl]-5-methyl-7-propyl-3H-
imidazo[5,1-f]-[1,2,4]triazin-4-on (77% nach HPLC).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CD_3OD , $\text{D}_6\text{-DMSO}$): δ = 0,97 (t, 3H); 1,42 (t, 3H); 1,82 (m, 2H); 2,57 (s, 3H); 2,95 (t, 2H); 4,17 (dd, 2H); 6,84 (s, 1H); 7,17 (d, 1H); 7,93 (dd, 1H); 8,06 (d, 1H).

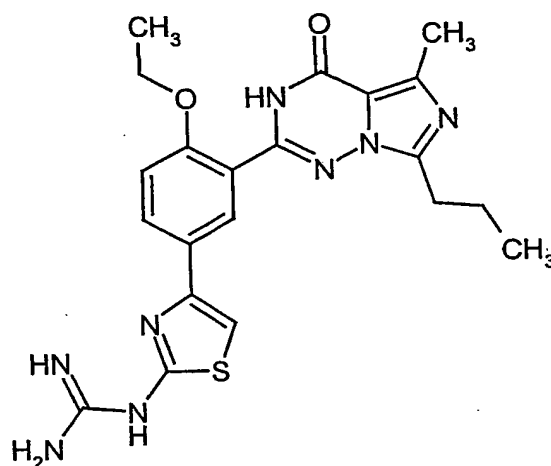
5 **Beispiel 142**



10 Zu einer Lösung aus 100 mg (0,23 mmol) des Phenacylbromids Beispiel 57A in 3 ml DMF wurden 66 mg (0,3 mmol) 3-Trifluormethylphenylthioharnstoff gegeben und 16 h auf 40°C erhitzt. Das DMF kondensierte man im Hochvakuum ab, versetzte den Rückstand mit 1 ml H_2O und CH_2Cl_2 . Es bildete sich ein Niederschlag des Produktes, welcher abgesaugt wurde. Man erhielt 59,6 mg (46,6%) des gewünschten Produktes.

MS (ESI): m/z (%) = 555 $[\text{M}+\text{H}]$ (100)

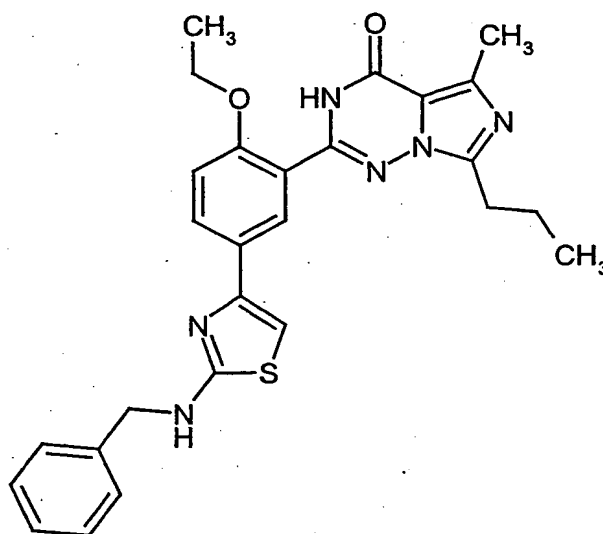
15 $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, $\text{D}_6\text{-DMSO}$): δ = 0,93 (t, 3H, CH_3); 1,34 (t, 3H, CH_3); 1,78 (m, 2H; CH_2); 2,58 (s, 3H, CH_3); 2,97 (t, 2H, CH_2); 4,18 (g, 2H, CH_2); 7,28 (d, 2H); 7,48 (s, 1H); 7,54 (t, 1H); 7,86 (d, 1H); 8,09 (m, 1H); 8,34 (bs, 1H); 10,67 (bs, 1, NH); 12,11 (bs, 1H, NH).

Beispiel 143

5 Zunächst wurden 6.4 mg (0.05 mmol) N-Amidino-thioharnstoff heiß in 2 ml EtOH gelöst und zu einer heißen Lösung aus 21.4 mg (0.05 mmol) des Phenacylbromids Beispiel 57A in 2 ml CH₃CN gegeben und 3 h unter Rückfluss erhitzt. Nach dem Abkühlen versetzte man mit 0.7 ml H₂O, filtrierte über 500 mg Extrelut / 500 mg SiO₂ (Eluent: 1. Essigester, 2. MeOH) und engte lediglich die Methanolphase ein. Der Rückstand wurde mittels präparativer Dünnschichtchromatographie (CH₂Cl₂ : MeOH = 5:1) gereinigt. Man erhielt 13.6 mg (60.9 %) des gewünschten Produktes.

10 MS (ESI): m/z (%) = 453 [M + H] (100)

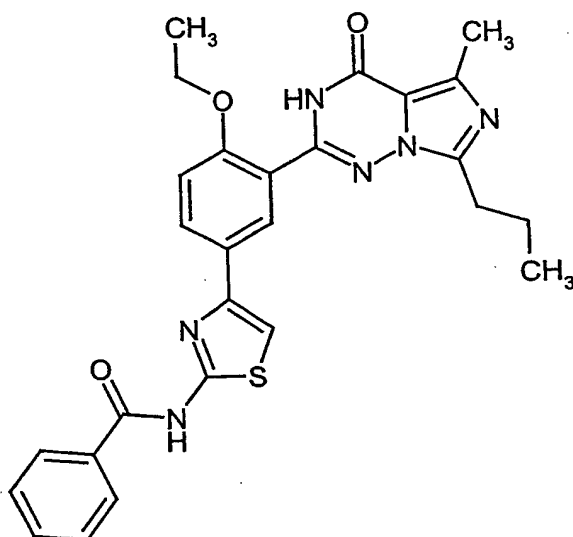
¹H-NMR (300 MHz, D₃COD mit Wasserunterdrückung): δ = 0.90 (t, 3H, CH₃), 1.35 (t, 3H, CH₃), 1.75 (m, 2H, CH₂), 2.49 (s, 3H, CH₃), 2.90 (t, 2H, CH₂), 4.13 (g, 2H, CH₂O), 6.90 (s, 1H), 7.10 (d, 1H), 7.89 (dd, 1H), 8.07 (d, 1H).

Beispiel 144

Eine Lösung aus 30 mg (0.07 mmol) des Phenacylbromids Beispiel 57A und 12.7 mg (0.08 mmol) N-Benzylthioharnstoff in DMF wurde zunächst 3 h auf 60°C erhitzt, anschließend mit 7 mg (0.07 mmol) Et₃N versetzt und nach weiteren 10 Min. auf Raumtemperatur abgekühlt. Das DMF kondensierte man im Hochvakuum ab, versetzte den Rückstand mit 1 ml gesätt. NaHCO₃-Lösung und filtrierte über 1g Extrelut (Eluent: CH₂Cl₂). Das Rohprodukt wurde chromatographisch gereinigt (Essigester : Cyclohexan = 85:15). Man erhielt 12.9 mg (37.2 %) des gewünschten Produktes.

MS (DCI / NH₃): m/z (%) = 501 [M + H] (100)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.03 (t, 3H, CH₃), 1.58 (t, 3H, CH₃), 1.85 (m, 2H, CH₂), 2.65 (s, 3H, CH₃), 2.93 (t, 2H, CH₂), 4.27 (g, 2H, CH₂O), 4.96 (s, 2H, CH₂), 5.83 (s, 1H), 6.98 (d, 1H), 7.15 - 7.29 (m, 6H), 7.99 (d, 1H).

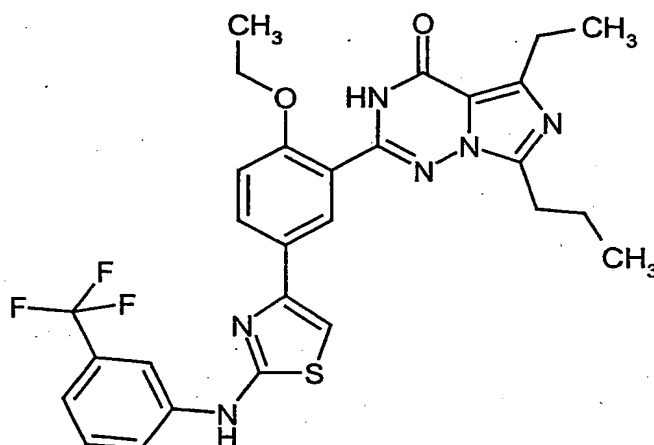
Beispiel 145

Zu einer Suspension aus 50 mg (0.12 mmol) des Phenacylbromids Beispiel 57A in Aceton wurden 22.9 mg (0.13 mmol) N-Benzoylthioharnstoff gegeben. Das Gemisch wurde auf 60°C erhitzt und soviel DMF zugefügt, bis eine homogene Lösung entstand. Nach 20 h kondensierte man das DMF im Hochvakuum ab und verrührte den Rückstand mit CH₂Cl₂ / Ether und saugte vom ausfallenden Produkt ab. Man erhielt 56.7 mg (95 %) des gewünschten Produktes.

MS (ESI): m/z (%) = 515 [M + H] (100)

¹H-NMR (400 MHz, D₆-DMSO, mit Wasserunterdrückung): δ = 1.08 (t, 3H, CH₃), 1.44 (t, 3H, CH₃), 1.94 (m, 2H, CH₂), 2.75 (s, 3H, CH₃), 3.23 (t, 2H, CH₂), 4.25 (g, 2H, CH₂O), 7.28 (d, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.58 (m, 2H), 7.65 (m, 1H), 8.05 (d, 2H), 8.19 (dd, 1H), 8.24 (d, 1H).

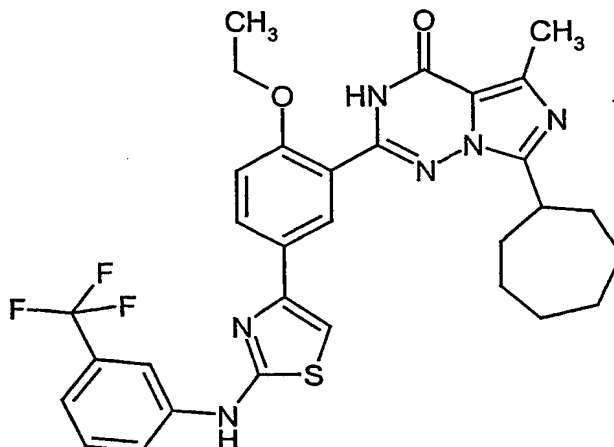
Beispiel 146



Zu einer Lösung aus 150 mg (0.3 mmol) des Phenacylbromids Beispiel 58A in 3 ml DMF wurden 88.6 mg (0.4 mmol) N-(3-Trifluormethylphenyl)-thioharnstoff gegeben und 16 h auf 40°C erwärmt. Das DMF kondensierte man im Hochvakuum ab, versetzte den Rückstand mit 3 ml H₂O und filtrierte über 3 g Extrelut (Eluent: CH₂Cl₂). Nach chromatographischer Reinigung (CH₂Cl₂ → CH₂Cl₂ : MeOH = 50:1) erhielt man 182 mg (95 %) des gewünschten Produktes.

MS (ESI): m/z (%) 569 [M + H] (100)

10 ¹H-NMR (200 MHz, D₆-DMSO): δ = 0.93 (t, 3H, CH₃), 1.25 (t, 3H, CH₃), 1.33 (t, 3H, CH₃), 1.75 (m, 2H, CH₂), 2.89 (2 x t, 4H, 2 x CH₂), 4.18 (g, 2H, CH₂), 7.28 (m, 2H), 7.55 (t, 1H), 7.82 (bd, 1H), 8.05 (m, 2H), 8.38 (bs, 1H), 10.69 (bs, 1H, NH), 11.65 (bs, 1H, NH).

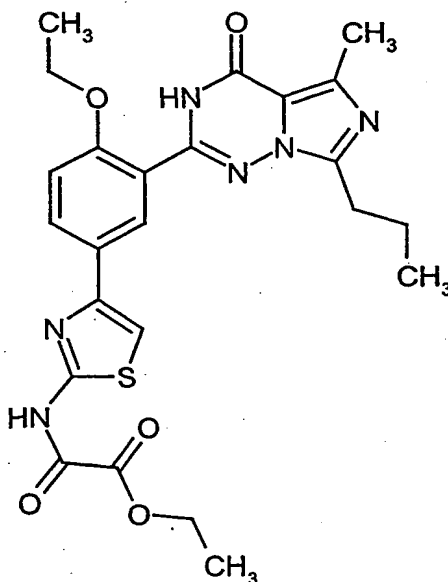
Beispiel 147

5 Eine Lösung aus 150 mg (0.31 mmol) des Phenacylbromids Beispiel 60A und 81.3 mg (0.37 mmol) N-(3-Trifluormethylphenyl)-thioharnstoff in 3 ml DMF wurde 16 h auf 40°C erwärmt. Die flüchtigen Bestandteile wurden im Hochvakuum abkondensiert, der Rückstand in 3 ml H₂O und CH₂Cl₂ aufgenommen. Man filtrierte vom ausfallenden Niederschlag ab und erhielt 94.2 mg (49.3 %) des gewünschten Produktes. Aus der über 3g Extrelut (Eluent: CH₂Cl₂) filtrierten Mutterlauge konnten nach dem Einengen und Umkristallisieren aus Ether weitere 42 mg (22.4 %) Produkt isoliert werden.

10 MS (ESI): m/z (%) = 609 [M + H] (100)

¹H-NMR (200 MHz, D₆-DMSO): δ = 1.33 (t, 3H, CH₃), 1.45 - 2.02 (m, 12H, 6 x CH₂), 3.35 (m, 1H, CH), 4.16 (g, 2H, CH₂), 7.27 (m, 2H), 7.40 (s, 1H), 7.54 (t, 1H), 7.82 (d, 1H), 8.05 (m, 2H), 8.39 (bs, 1H), 10.68 (s, 1H, NH), 11.63 (s, 1H, NH).

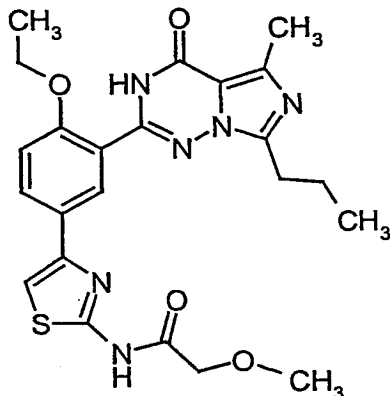
15

Beispiel 148

Zu einer Suspension aus 20 mg (0.05 mmol) des Aminothiazols Beispiel 141 in 1 ml Pyridin wurden 5.4 μ l (0.05 mmol) Oxalsäureethylesterchlorid zugetropft und 20 h bei Raumtemperatur nachgerührt. Das Pyridin kondensierte man im Hochvakuum ab, versetzte den Rückstand mit 0.5 ml gesätt. NaHCO_3 -Lösung und filtrierte über eine zweiphasige Kartusche (500 mg Extrelut / 500 mg SiO_2 , Eluent: Essigester). Umkristallisation aus Ether lieferte 8.3 mg (33.4) des gewünschten Produktes.

MS (DCI, NH_3): m/z (%) = 511 [$M + H$] (100)

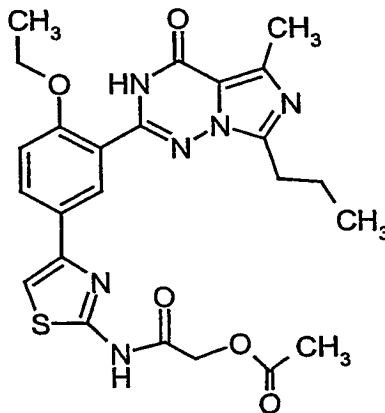
$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, $\text{D}_6\text{-DMSO}$): δ = 0.93 (t, 3H, CH_3), 1.32 (t, 6H, 2 x CH_3), 1.75 (m, 2H, CH_2), 2.84 (t, 2H, CH_2), 4.16 (g, 2H, CH_2), 4.31 (g, 2H, CH_2), 7.26 (d, 1H), 7.75 (s, 1H), 8.08 (m, 2H), 11.65 (bs, 1H, NH), 13.09 (bs, 1H, NH).

Beispiel 149

Zu einer Suspension aus 20 mg (0,05 mmol) des Aminothiazols Beispiel 141 in 1 ml Pyridin wurden 5,3 mg (0,05 mmol) 2-Methoxyessigsäurechlorid gegeben. Nach 20 h wurde das Pyridin im Hochvakuum abgetrennt, das Rohprodukt in 0,5 ml gesättigter NaHCO₃ aufgenommen und über eine 2-phasige Kartusche (500 mg Extrelut / 500 mg SiO₂; Eluent: Essigester) filtriert. Durch Kristallisation aus Diethylether erhielt man 7 mg (29,8%) des gewünschten Produktes.

MS (ESI): m/z (%) = 483 [M+H] (100).

¹H-NMR (200 MHz, D₆-DMSO): δ = 0,93 (t, 3H, CH₃); 1,32 (t, 3H, CH₃); 1,75 (m, 2H, CH₂); 2,52 (s, CH₃ unter dem DMSO-Signal); 2,85 (t, 2H, CH₂); 3,33 (s, 3H, OCH₃); 4,16 (m, 4H, 2 x CH₂); 7,23 (d, 1H); 7,61 (s, 1H); 8,03 (m, 2H); 11,63 (bs, 1H, NH); 12,20 (bs, 1H, NH).

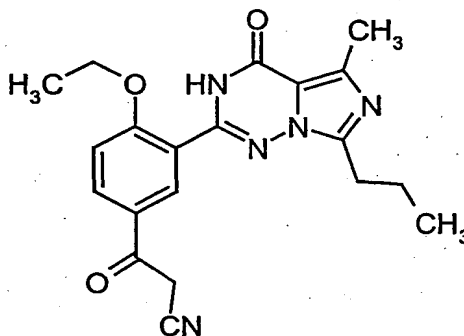
Beispiel 150

Eine Lösung aus 30 mg (0,073 mmol) Aminothiazol Beispiel 141 in 0,5 ml Pyridin und 10 mg (0,073 mmol) 2-Acetoxyessigsäurechlorid wurde 4 h bei RT gerührt. Nach dem Abdestillieren des Pyridins unter reduziertem Druck erfolgte die Zugabe von 0,5 ml gesätt. NaHCO_3 und die Filtration des Reaktionsgemisches über eine
5 zweiphasige Kartusche (Oberphase: 500 mg Extrelut, Unterphase: 500 mg Kieselgel, Eluent: Essigester). Man erhielt 30,3 mg (81%) des gewünschten Produktes in 84% Reinheit nach LC-MS.

MS (ESI): m/z (%) = 511 [M+H] (100)

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): δ = 1,02 (t, 3H, CH_3); 1,13 (t, 3H, CH_3); 1,87 (m, 2H, CH_2); 2,29 (s, 3H, CH_3); 2,71 (s, 3H, CH_3); 3,53 (bt, 2H, CH_2); 4,97 (s, 2H, CH_2); 6,53 (d, 1H); 7,03 (s, 1H); 7,46 (dd, 1H); 7,72 (d, 1H); 11,67 (bs, 1H, NH); 12,45 (bs, 1H, NH).

Beispiel 151

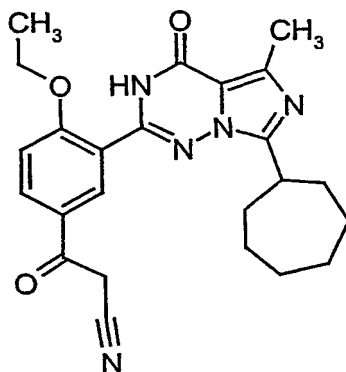


5 g (11,54 mmol) des Phenacylbromids Beispiel 57A werden in 100 ml Ethanol suspendiert und auf 0°C gekühlt. Da die Suspension schwach sauer ist, wird durch Zugabe von wenig Kaliumcarbonat neutral gestellt. Bei 0°C werden 2,25 g
20 (34,6 mmol) Kaliumcyanid in 10 ml Wasser zugetropft. Nach 2 h lässt man auf RT kommen und rührt 15 h bei dieser Temperatur nach. Nach Zugabe von 300 ml Wasser wird 2 x mit je 100 ml Dichlormethan extrahiert, die vereinigten organischen Phasen werden getrocknet (MgSO_4) und einrotiert. Das Produkt wird durch Flashchromatographie über Kieselgel (Eluens: $\text{CH}_2\text{Cl}_2 \rightarrow \text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 100:1 \rightarrow
25 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 40:1) gereinigt. Nach dem Eindampfen der das Produkt enthaltenden

Fraktionen wird das Produkt in Dichlormethan gelöst und durch Etherzugabe auskristallisiert.

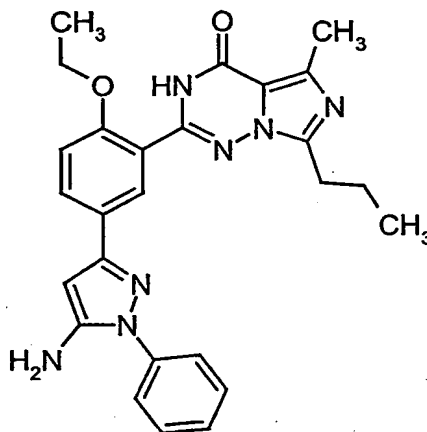
Ausbeute: 1,78 g (40,6%)

5 **Beispiel 152**



10 Zu einer Suspension aus 200 mg (0,41 mmol) des Phenacylbromids Beispiel 60A in 4 ml Ethanol wurden bei 0°C 80,2 mg (1,2 mmol) NaCN und ein Kristall K₂CO₃ als Lösung in 0,4 ml H₂O zugegeben. Man erwärmte nach 30 Min. auf Raumtemperatur und ließ 15 h nachrühren. Nach dem Quenchen mit der dreifachen Menge H₂O wurde zweimal mit CH₂Cl₂ extrahiert, über MgSO₄ getrocknet und im Vakuum eingengt. Man erhielt 152 mg (86%) des Nitrils.

15 ¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 1,62 (t, 3H, CH₃); 1,62 - 2,03 (m, 12H, 6 x CH₂); 2,63 (s, 3H, CH₃); 3,42 (m, 1H, CH); 4,08 (s, 2H, CH₂); 4,38 (g, 2H, CH₂); 7,16 (d, 1H); 8,11 (dd, 1H); 8,69 (d, 1H); 9,61 (bs, 1H, NH).

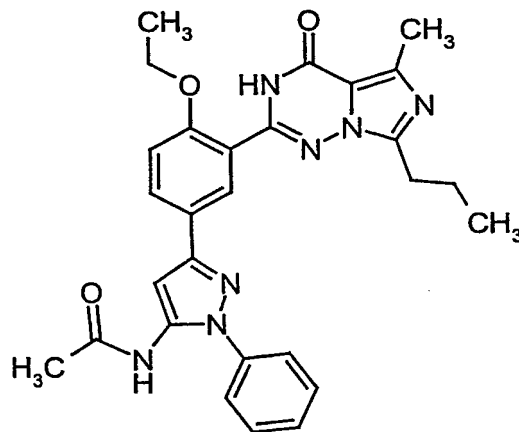
Beispiel 153

5 Eine Lösung aus 20 mg (0,052 mmol) des Nitrils Beispiel 151 in 0,5 ml Eisessig wurde auf 50°C erhitzt und 6,8 mg (0,063 mmol) Phenylhydrazin zugetropft. Das Reaktionsgemisch wurde nach 5 h mit 1 ml gesätt. NaHCO₃-Lösung versetzt und über 1 g Extrelut filtriert (Eluent: CH₂Cl₂). Nach dem Einengen im Hochvakuum erfolgte zunächst eine chromatographische Reinigung (CH₂Cl₂ : MeOH = 80:1 → 20:1) und eine sich anschließende präparative Dünnschichtchromatographie (CH₂Cl₂ : MeOH = 20:1). Man erhielt 14,6 mg (59%) des Aminopyrazols.

10

MS (DCI, NH₃): m/z (%) = 470 (100) [M+H]

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 1,07 (t, 3H, CH₃); 1,55 (t, 3H, CH₃); 1,92 (m, 2H); 2,69 (s, 3H, CH₃); 3,19 (t, 2H); 3,92 (bs, 2H, NH₂); 4,30 (g, 2H); 5,99 (s, 1H); 7,08 (d, 1H); 7,30 - 7,70 (m, 5H); 8,03 (dd, 1H); 8,51 (d, 1H); 9,98 (bs, 1H, NH).

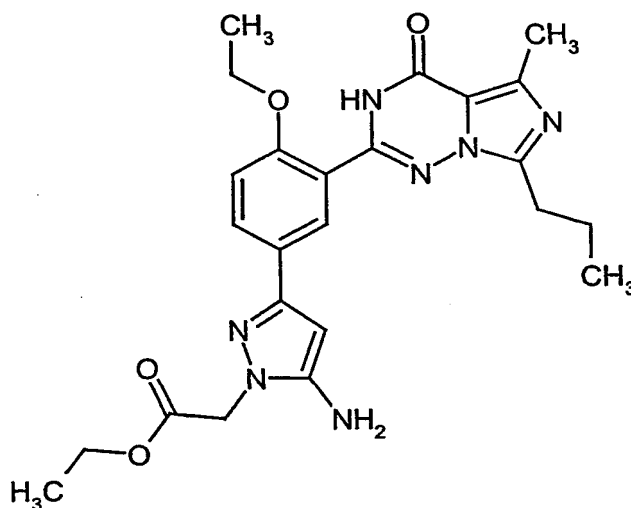
Beispiel 154

Als Nebenprodukt bei der Umsetzung des Beispiels 153 erhält man 9,3 mg (34%) des N-Acetylpyrrazols.

5 LC-MS (ESI): m/z (%) = 512 (100%) [M+H]

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): δ = 0,92 (t, 3H, CH_3); 1,32 (t, 3H, CH_3); 1,74 (dd, 2H); 2,0 (s, 3H, CH_3); 2,85 (t, 2H); 4,15 (g, 2H); 6,89 (s, 1H); 7,22 (d, 1H); 7,45 - 7,62 (m, 6H); 7,9 - 8,05 (m, 2H); 10,05 (bs, 1H, NH); 11,63 (bs, 1H, NH).

10 **Beispiel 155**



Analog Beispiel 153 wurden 30 mg (0.08 mmol) des Nitrils Beispiel 151 mit 13.5 mg (0.09 mmol) 2-Hydrazinoessigsäureethylester bei 50°C umgesetzt. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wurde mit 20 mg aldehydfunktionalisiertem Wang-Harz versetzt und 2 h bei 70°C nachgerührt. Man versetzte mit 0.5 ml gesätt.

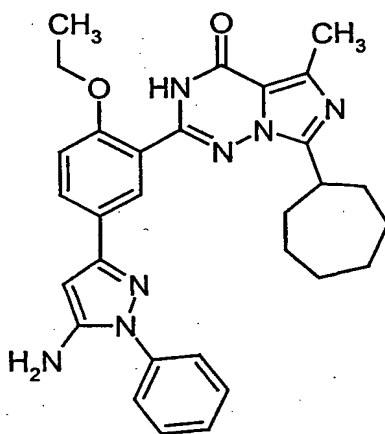
15

NaHCO₃-Lösung, filtrierte über 500 mg Extrelut / 500 mg SiO₂ (Eluent) und reinigte das eingeeengte Rohprodukt zunächst chromatographisch (Essigester : Cyclohexan = 5:1) und die Produktfraktion nochmals mittels präparativer Dünnschichtchromatographie (CH₂Cl₂ : MeOH = 10:1). Man erhielt 4.1 mg (10.8 %) des gewünschten Produktes neben 3.2 mg (8.4 %) Edukt.

MS (ESI): m/z (%) = 480 [M + H] (100)

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 1.04 (t, 3H, CH₃), 1.33 (t, 3H, CH₃), 1.58 (t, 3H, CH₃), 1.89 (m, 2H, CH₂), 2.65 (s, 3H, CH₃), 3.05 (t, 2H, CH₂), 3.75 (bs, 2H, CH₂), 4.26 (g, 4H, 2 x CH₂O), 4.86 (s, 2H, NH₂), 5.98 (s, 1H), 7.05 (d, 1H), 7.89 (dd, 1H), 8.43 (d, 1H), 9.86 (bs, 1H, NH).

Beispiel 156



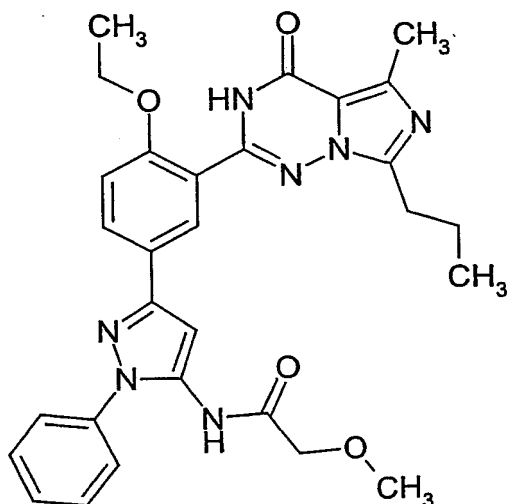
Zu einer Lösung aus 150 mg (0.35mmol) des Nitrils Beispiel 60A in 3 ml 2M Tri-fluoroessigsäure in CH₂Cl₂ wurden 41 µl (0.42 mmol) Phenylhydrazin zugetropft und 15 h unter Rückfluss erhitzt. Zugabe von 3 ml gesätt. NaHCO₃-Lsg., Filtration über 3 g Extrelut (Eluent: CH₂Cl₂) lieferte nach dem Einengen im Vakuum das Rohprodukt, welches chromatographisch (Gradient: CH₂Cl₂ → CH₂Cl₂/MeOH = 50:1) gereinigt wurde. Man erhielt 149 mg (82 %) des gewünschten Produktes (91.3 % nach HPLC).

MS (DCI, NH₃): m/z (%) = 524 [M + H] (100)

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 1.60 (t, 3H, CH₃), 1.67 (bs, 6H, 3 x CH₂), 1.82 - 2.17 (m, 6H, 3 x CH₂), 2.76 (s, 3H, CH₃), 3.63 (m, 1H, CH), 4.35 (g, 2H, CH₂) 5.95 (s, 1H), 6.62 (bs,

2H, NH₂), 7.12 (d, 1H), 7.36-7.68 (m, 5H, Phenyl), 8.02 (dd, 1H), 8.63 (d, 1H), 10.54 (bs, 1H, NH).

Beispiel 157



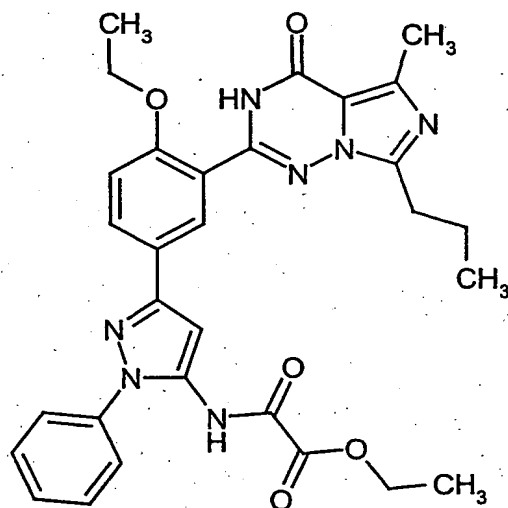
5

Zu einer Lösung aus 100 mg (0.21 mmol) des Aminopyrazols Beispiel 153 in 2 ml Pyridin wurden bei Raumtemperatur 23.1 mg (0.21 mmol) Methoxyessigsäurechlorid gegeben und 1 h nachgerührt. Das Pyridin wurde im Hochvakuum abkondensiert, der Rückstand mit 0.5 ml gesätt. NaHCO₃-Lösung versetzt und der auftretende Niederschlag mit Essigester in Lösung gebracht. Man filtrierte über 500 mg Extrelut / 500 mg SiO₂ (Eluent: Essigester) und kristallisierte das Rohprodukt aus Essigester / Ether um. Man erhielt 14.8 mg (12.8 %) des gewünschten Produktes. Weitere 55 mg (47.7 %) erhielt man durch Umkristallisation des bei der Filtration auf der Kartusche ausgefallenen Produktes.

15 MS (ESI): m/z (%) = 542 [M + H] (100)

¹H-NMR (200 MHz, D₆-DMSO): δ = 0.94 (t, 3H, CH₃), 1.33 (t, 3H, CH₃), 1.74 (m, 2H, CH₂), 2.86 (t, 2H, CH₂), 3.32 (s, 3H, OCH₃), 3.98 (s, 2H, CH₂), 4.18 (g, 2H, CH₂O), 6.91 (s, 1H), 7.25 (d, 1H), 7.35 - 7.63 (m, 5H), 8.00 (m, 2H), 9.93 (bs, 1H, NH), 11.62 (bs, 1H, NH).

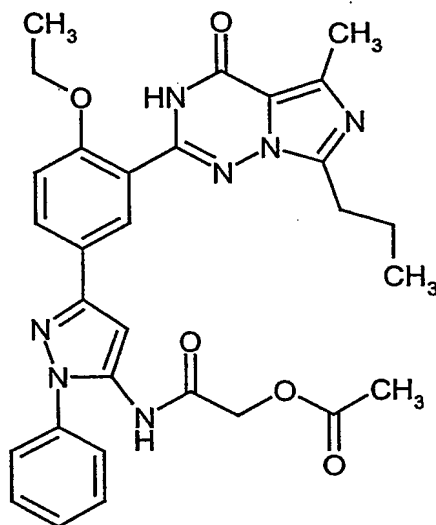
20

Beispiel 158

Analog Beispiel 157 wurden 25 mg (0.053 mmol) des Aminopyrrazols Beispiel 153 in 0.5 ml Pyridin mit 7.3 mg (0.053 mmol) Oxalsäureethylesterchlorid 4 h bei Raumtemperatur umgesetzt. Chromatographische Reinigung (Gradient: CH₂Cl₂ → CH₂Cl₂ : MeOH = 50:1) lieferte 21.8 mg (71.9 %) des gewünschten Produktes.

MS (ESI): m/z (%) = 570 [M + H] (100)

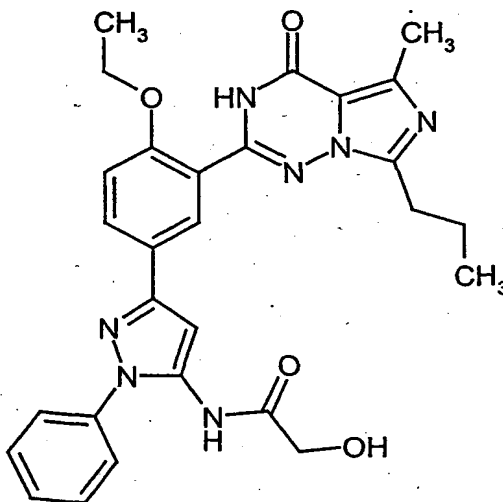
¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 1.05 (t, 3H, CH₃), 1.43 (t, 3H, CH₃), 1.58 (t, 3H, CH₃), 1.90 (m, 2H, CH₂), 2.65 (s, 3H, CH₃), 3.04 (t, 2H, CH₂), 4.30 (g, 2H, CH₂O), 4.42 (g, 2H, CH₂O), 7.11 (d, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.45 - 7.65 (m, 5H), 8.05 (dd, 1H), 8.60 (d, 1H), 9.24 (bs, 1H, NH), 9.79 (bs, 1H, NH).

Beispiel 159

5 Analog Beispiel 157 wurden 200 mg (0.43 mmol) des Aminopyrazols Beispiel 153 in 4 ml Pyridin mit 58.1 mg (0.43 mmol) 2-Acetoxyessigsäurechlorid umgesetzt. Das Rohprodukt wurde mit Ether verrührt und man erhielt 158 mg (65.1 %) des ge-
wünschten Produktes.

MS (ESI): m/z (%) = 570 [M + H] (100)

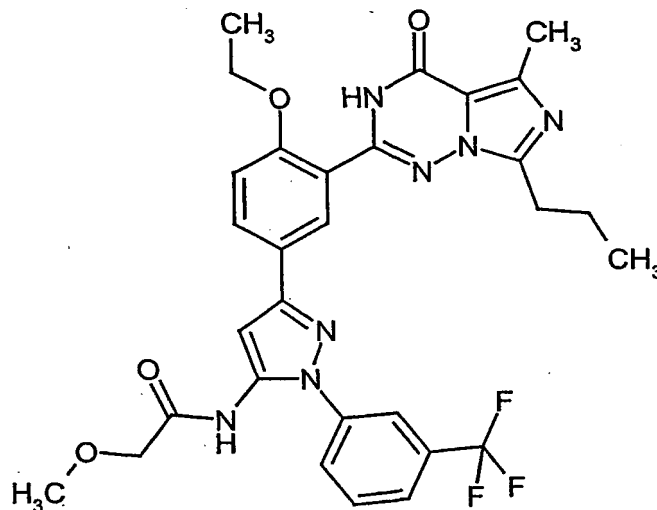
$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, $\text{D}_6\text{-DMSO}$): δ = 0.93 (t, 3H, CH_3), 1.33 (t, 3H, CH_3), 1.74 (m, 2H, CH_2), 2.11 (s, 3H, CH_3), 2.53 (s, 3H, CH_3), 2.85 (t, 2H, CH_2), 4.17 (g, 2H, CH_2),
10 4.65 (s, 2H, CH_2), 6.92 (s, 1H), 7.25 (d, 1H), 7.35 - 7.60 (m, 5H), 7.99 (m, 2H),
10.25 (bs, 1H, NH), 11.63 (bs, 1H, NH).

Beispiel 160

Zu einer Lösung aus 90 mg (0.16 mmol) des Amidopyrrazols Beispiel 159 in 2 ml THF / H₂O (1:1) wurden 7.9 mg (0.19 mmol) LiOH gegeben und 30 Min. bei Raumtemperatur gerührt. Das Gemisch wurde mit 1 ml H₂O verdünnt und über 3 g Extrelut (Eluent: CH₂Cl₂) filtriert. Das Rohprodukt wurde aus CH₂Cl₂ umkristallisiert und man erhielt 49 mg (58.8 %) des gewünschten Produktes.

MS (ESI): m/z (%) = 528 [M + H] (100)

¹H-NMR (200 MHz, D₆-DMSO): δ = 0.93 (t, 3H, CH₃), 1.32 (m, 3H, CH₃), 1.75 (m, 2H, CH₂), 2.84 (t, 2H, CH₂), 3.95 (s, 2H, CH₂), 4.15 (g, 2H, CH₂), 6.91 (s, 1H), 7.22 (d, 1H), 7.33 - 7.68 (m, 5H), 7.98 (m, 2H).

Beispiel 161

Analog Beispiel 156 wurden 25 mg (0.068 mmol) des Nitrils Beispiel 151 mit 14.3 mg (0.081 mmol) 3-Trifluorphenylhydrazin und 0.27 ml (0.135 mmol) einer 5 0.5 M Lösung aus Trifluoressigsäure in 1,2-Dichlorethan 20 h bei Raumtemperatur nachgerührt. Nach dem Versetzen mit 0.5 ml gesätt. NaHCO_3 -Lösung und der Filtration über 0.5g Extrelut / 0.5g SiO_2 (Eluent: Essigester) wurde das Rohprodukt in 0.5 ml Pyridin gelöst und mit 157 μl (0.018 mmol) 2-Methoxyessigsäurechlorid versetzt. Nach 3 h bei Raumtemperatur wurde erneut mit 1 ml gesätt. NaHCO_3 ver- 10 setzt, über 1g Extrelut filtriert (Eluent: CH_2Cl_2) und das Filtrat im Vakuum eingengt. Nach dünnschichtchromatographischer Reinigung (CH_2Cl_2 : MeOH = 20.1) erhielt man 4.5 mg (40.1%) des gewünschten Produktes (90% ig nach HPLC).

MS (ESI): m/z (%) = 610 $[\text{M}+\text{H}]$ (100)

^1H -NMR (200 MHz, CDCl_3): δ = 1,05 (t, 3H, CH_3); 1,57 (t, 3H, CH_3); 1,90 (m, 2H, CH_2); 2,67 (s, 3H; CH_3); 3,07 (t, 2H, CH_2); 3,47 (s, 3H, OCH_3); 4,06 (s, 2H; CH_2); 4,32 (g, 2H, CH_2); 7,05 - 7,13 (m, 2H); 7,61 - 7,87 (m, 4H); 8,03 (dd, 1H); 8,59 (d, 1H); 8,68 (bs, 1H, NH); 9,88 (bs, 1H, NH).

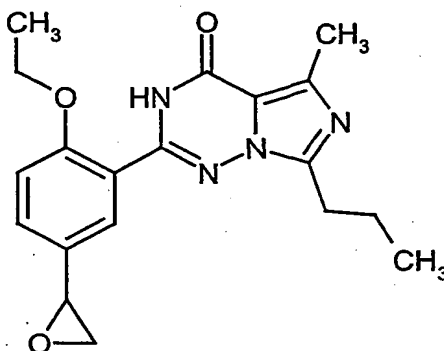
Die Verbindungen der folgenden Tabelle wurden parallelsynthetisch analog Beispiel 161 aus dem Nitril Beispiel 151, dem entsprechenden Hydrazin und 2-Methoxyessigsäurechlorid hergestellt.

Bsp.-Nr.	Struktur	MG [g/mol]	HPLC-- Area % bei 210 nm	Mz + H
162		518,58	81	519,5802
163		547,54	72	548,5416
164		551,61	87	552,6074

Bsp.-Nr.	Struktur	MG [g/mol]	HPLC-- Area % bei 210 nm	Mz + H
165		605,79	67	606,787
166		576,06	62	577,06
167		610,50	76	611,505

Beispiel 168

2-(2-Ethoxy-5-(2-oxiranyl)-phenyl)-5-methyl-7-n-propyl-3H-imidazo[5,1-f][1,2,4]-triazin-4-on



Zu einer auf -20°C gekühlten Suspension aus 500 mg (1.12 mmol) des Phen-
 acylbromids Beispiel 57A in 2 ml THF wurden 57 mg (1.5 mmol) NaBH_4 (Gas-
 entwicklung) und 1 ml 2 N NaOH gegeben. Die Lösung gefror und wurde auf 0°C
 5 erwärmt und 30 Min. nachgerührt. Zugabe von 10 % iger Essigsäure (starke Gas-
 entwicklung) und zweifache Extraktion mit Essigester lieferte nach dem Trocknen
 über MgSO_4 und Einengen im Vakuum das Rohprodukt, welches chromatographisch
 gereinigt wurde (Gradient: CH_2Cl_2 : MeOH von 100 % zu 100:1 \rightarrow 50:1 \rightarrow 30:1).
 Die Produktfraktion wurde nach dem Einengen mit Ether ausgerührt und man erhielt
 10 221.7 mg (54.2 %) des Epoxids.

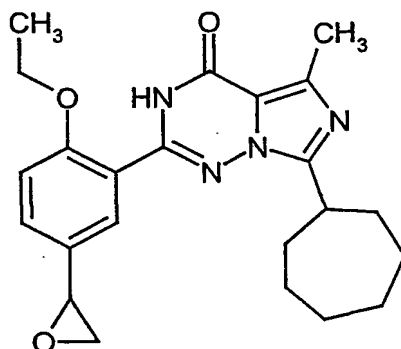
MS (DCI, NH_3): m/z (%) = 355 [$\text{M} + \text{H}$] (57)

^1H -NMR (300 MHz, D_3COD): δ = 0.98 (t, 3H, CH_3), 1.44 (t, 3H, CH_3), 1.83 (m, 2H,
 CH_2), 2.57 (s, 3H, CH_3), 3.98 (t, 2H, CH_2), 3.55 - 3.75 (m, 2H), 4.19 (g, 2H, CH_2),
 4.87 (m, 1H), 7.17 (d, 1H), 7.58 (dd, 1H), 7.78 (d, 1H).

15

Beispiel 169

2-(2-Ethoxy-5-(2-oxiranyl)-phenyl)-5-methyl-7-cycloheptyl-3H-imidazo[5,1-
 f][1,2,4]-triazin-4-on



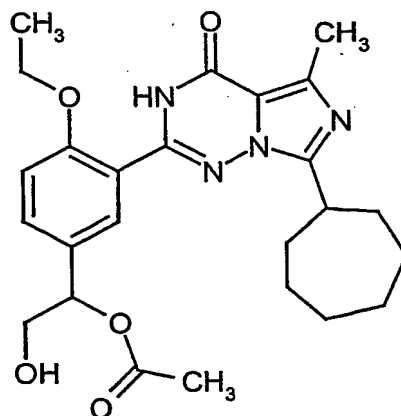
Zu einer auf -20°C gekühlten Suspension aus 200 mg (0.41 mmol) des Phenacyl-
bromids Beispiel 60A in 0.8 ml EtOH / 0.8 ml THF wurden 20.2 mg (0.53 mmol)
NaBH₄ (Gasentwicklung) und 2 ml N-NaOH-Lösung gegeben. Man ließ auf 0°C
5 erwärmen und versetzte nach 30 Min. mit 10% iger Eisessiglösung (starke Gasent-
wicklung), extrahierte mit Essigester und trocknete über MgSO₄. Nach dem Ein-
engen wurde der Rückstand chromatographisch (Gradient: CH₂Cl₂ : MeOH = 50:1)
gereinigt. Man erhielt 29 mg (17.3 %) des gewünschten Produktes und 104 mg
(54 %) des Ringöffnungsproduktes Beispiel 170.

10 MS (DCI, NH₃): m/z (%) = 409 [M + H] (53)

¹H-NMR (400 MHz, D₃COD): δ = 1.43 (t, 3H, CH₃), 1.55 - 2.05 (m, 12H, 6 x CH₂),
2.57 (s, 3H, CH₃), 3.45 (m, 1H, CH), 3.71 (2 x dd, 2H), 7.17 (d, 1H), 7.57 (dd, 1H),
7.78 (d, 1H).

15 Beispiel 170

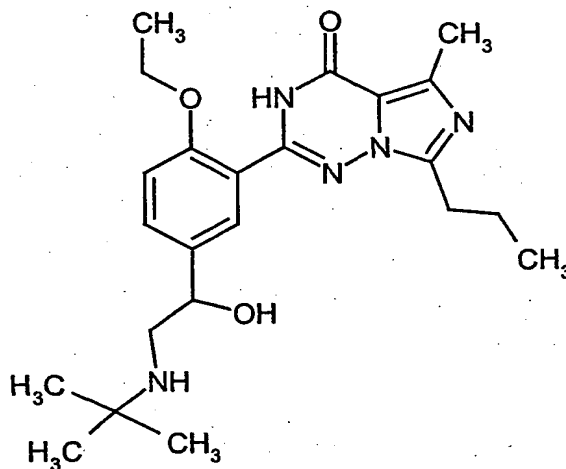
Ringöffnungsprodukt:



MS (DCI, NH₃): m/z (%) = 469 [M + H] (100)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, D_3COD): δ = 1.43 (t, 3H, CH_3), 1.55 - 2.05 (m, 12H, 6 x CH_2), 2.57 (s, 3H, CH_3), 3.45 (m, 1H, CH), 3.74 (dd, 1H), 3.83 (dd, 1H), 4.19 (g, 2H, CH_2O), 5.78 (dd, 1H, CH), 7.16 (d, 1H), 7.52 (dd, 1H), 7.71 (d, 1H).

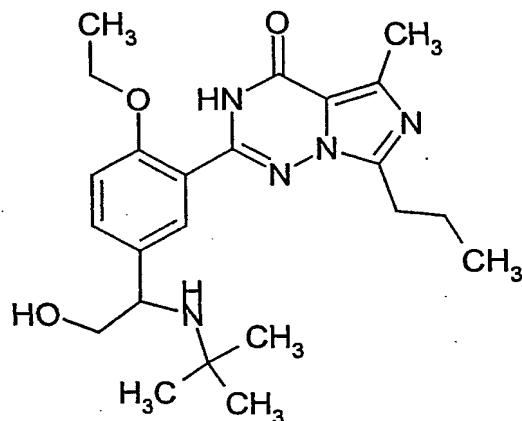
5 Beispiel 171



Zu einer Suspension aus 100 mg (0.282 mmol) des Epoxids Beispiel 168 in 2.5 ml Isopropanol wurden 0.6 ml (5.6 mmol) tert.-Butylamin gegeben und 30 h unter Rückfluss erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde eingeeengt und durch Flashchromatographie gereinigt (Gradient: $\text{CH}_2\text{Cl}_2 \rightarrow \text{CH}_2\text{Cl}_2 / \text{MeOH} = 10:1$). Man erhielt 105 mg eines Gemisches zweier Regioisomeren, die durch präparative HPLC getrennt wurden.

42 mg (35 %) als zweite Fraktion

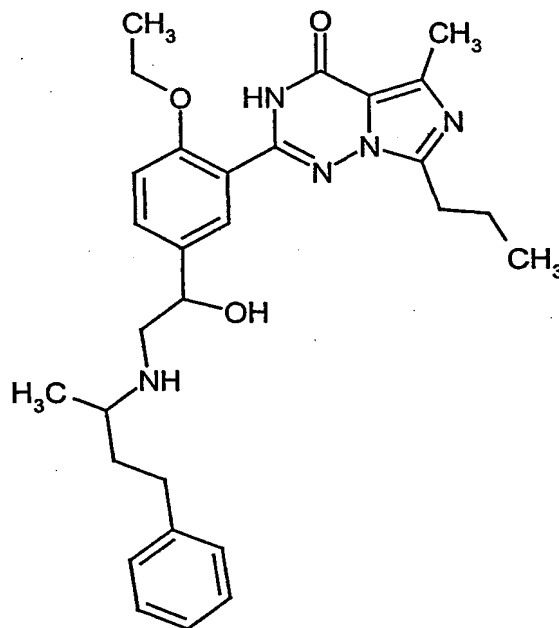
$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): δ = 1.02 (t, 3H, CH_3), 1.12 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1.54 (t, 3H, CH_3), 1.88 (m, 2H, CH_2), 2.59 (dd, 1H), 2.64 (s, 3H, CH_3), 2.93 (dd, 1H), 3.01 (t, 2H, CH_2), 4.25 (g, 2H, CH_2) 4.61 (dd, 1H), 7.02 (d, 1H), 8.11 (d, 1H).

Beispiel 172

Als Nebenprodukt erhält man bei der Reaktion Beispiel 171 als erste Fraktion 9 mg
5 (7,5%) des Regioisomeren.

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): δ = 1.03 (t, 3H, CH_3), 1.07 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1.57 (t, 3H, CH_3), 1.89 (m, 2H, CH_2), 2.63 (s, 3H, CH_3), 3.03 (t, 2H, CH_2), 3.32 (dd, 1H), 3.61 (dd, 1H), 4.36 (dd, 1H), 4.25 (g, 2H, CH_2) 7.01 (d, 1H), 7.44 (dd, 1H), 8.08 (d, 1H).

10

Beispiel 173

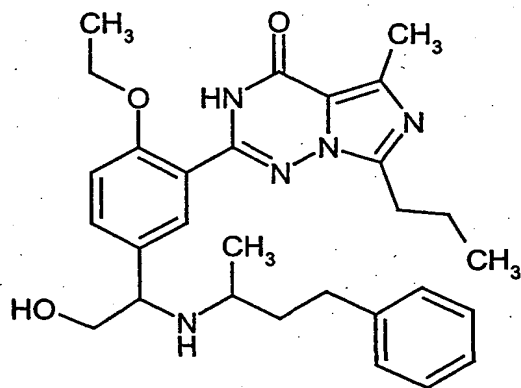
Analog Beispiel 171 wurden 100 mg (0.28 mmol) des Epoxids Beispiel 168 mit 0.91 ml (5.6 mmol) 1-Phenyl-3-butylamin in 2.5 ml Isopropanol für 24 h unter Rückfluss erhitzt. Nach dem Einengen im Vakuum wurden die beiden Regioisomere durch präparative Chromatographie getrennt.

5 Man erhält 51,8 mg (36,5%) als zweite Fraktion

MS (ESI): m/z (%) = 504 [$M+H$] (100)

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): δ = 1.02 (t, 3H, CH_3), 1.15 (d, 3H, CH_3), 1.56 (t, 3H, CH_3), 1.62 - 1.95 (m, 4H, 2 x CH_2), 2.64 (s, 3H, CH_3), 2.68 (m, 2H), 3.01 (m, 3H), 4.25 (g, 2H, CH_2), 4.64 (dd, 1H, CHO), 7.03 (d, 1H), 7.12 - 7.33 (m, 5H, Phenyl), 7.53 (dd, 1H), 8.09 (d, 1H)

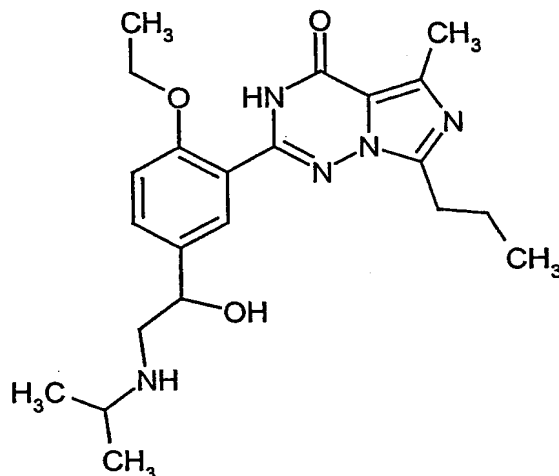
Beispiel 174



15 Als Nebenprodukt erhält man bei der Reaktion Beispiel 173 als erste Fraktion 21,4 mg (15,1%) des Regioisomeren.

MS (ESI): m/z (%) = 504 [$M+H$] (100)

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): δ = 0.93 - 1.13 (m, 9H, 3 x CH_3), 1.57 (t, 3H, CH_3), 1.63 - 1.97 (m, 4H, 2 x CH_2), 2.65 (s, 3H, CH_3), 2.65 (m, 1H, CH), 2.99 (g, 2H, CH_3), 3.42 - 3.75 (m, 2H), 3.92 (m, 1H), 4.25 (g, 2H, CH_2), 7.01 (d, 1H), 7.05 - 7.44 (m, 6H), 8.04 (dd, 1H), 9.90 (bs, 1H, NH)

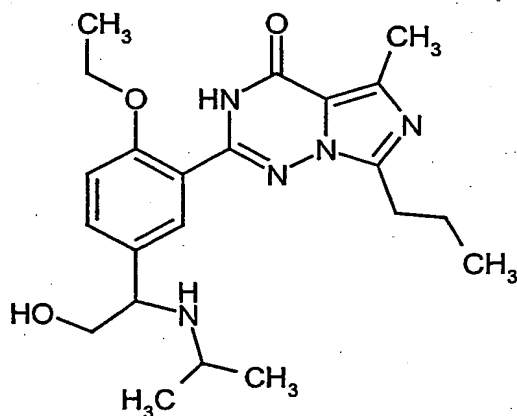
Beispiel 175

5 Analog Beispiel 171 wurden 100 mg (0.28 mmol) des Epoxids Beispiel 168 mit 0.48 ml (5.6 mmol) Isopropylamin umgesetzt. Nach chromatographischer Vorreinigung (Gradient: $\text{CH}_2\text{Cl}_2 \rightarrow \text{CH}_2\text{Cl}_2 / \text{MeOH} = 10:1$) wurden 77.9 mg (67 %) des Regioisomerengemisches durch präparative HPLC getrennt.

Als zweite Fraktion erhält man 10 mg (8,6%).

MS (ESI): m/z (%) = 4,14 [M+H] (65)

10 $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): δ = 1.03 (t, 3H, CH_3), 1.09 (d, 6H, 2 x CH_3), 1.55 (t, 3H, CH_3), 1.88 (m, 2H, CH_2), 2.64 (s, 3H, CH_3), 2.66 (dd, 1H), 2.88 (m, 1H, CH), 2.95 (m, 3H, CH, CH_2), 4.25 (g, 2H, CH_2), 4.69 (dd, 1H), 7.03 (d, 1H), 7.52 (dd, 1H), 8.09 (d, 1H).

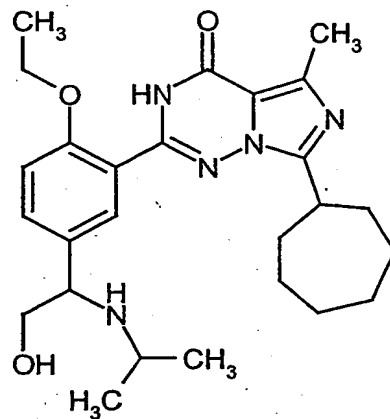
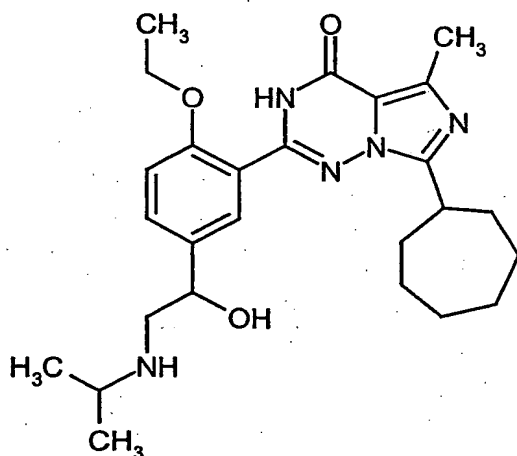
Beispiel 176

Als Nebenprodukt erhält man bei der Reaktion Beispiel 175 als erste Fraktion 20 mg (8,6%) des Regioisomeren.

5 MS (ESI): m/z (%) = 414 [M + H] (65)

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): δ = 1.04 (t, 3H, CH_3), 1.07 (2 x d, 6H, 2 x CH_3), 1.55 (t, 3H, CH_3), 1.88 (m, 2H, CH_2), 2.62 (s, 3H, CH_3), 2.75 (m, 1H, CH), 3.02 (t, 2H, CH_2), 3.49 (dd, 1H), 3.72 (dd, 1H), 3.94 (dd, 1H), 4.25 (g, 2H, CH_2), 7.03 (d, 1H), 7.43 (dd, 1H), 8.04 (d, 1H)

10

Beispiel 177 und Beispiel 178

15

Eine Lösung aus 20 mg (0.05 mmol) des Epoxids Beispiel 169 und 589 mg (0.98 mmol) Isopropylamin in 0.5 ml Isopropanol wurde 20 h auf 80°C erhitzt. Nach dem Einengen wurde der Rückstand mittels präparativer Dünnschichtchromato-

graphie gereinigt. Man erhielt 15 mg (65.5 %) des gewünschten Produktes als Gemisch zweier Regioisomere.

MS (DCI, NH₃): m/z (%) = 468 [M + H] (100)

Hauptregioisomer:

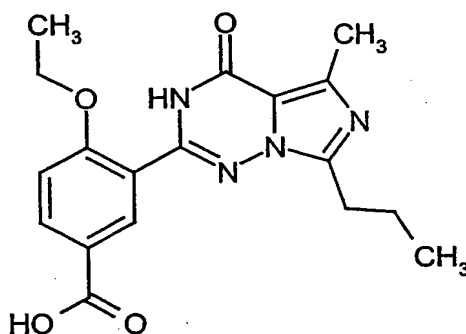
- 5 ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.25 (2 x d, 6H, 2 x CH₃), 1.55 (t, 3H, CH₃), 1.57 - 2.10 (m, 12H, 6 x CH₂), 2.64 (s, 3H, CH₃), 2.83 (dd, 1H), 3.08 (m, 2H), 3.43 (m, 1H, CH), 4.23 (g, 2H, CH₂O), 4.95 (dd, 1H, CH), 7.01 (d, 1H), 7.55 (dd, 1H), 8.10 (d, 1H).

2. Regioisomer:

- 10 ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.12 (2d, 6H, 2 x CH₃), 1.53 (t, 3H, CH₃), 1.57 - 2.10 (m, 12H, 6 x CH₂), 3.43 (m, 1H, CH), 3.62 (dd, 1H), 3.75 (dd, 1H), 4.00 (dd, 1H), 4.23 (g, 2H, CH₂O), 7.03 (d, 1H), 7.50 (dd, 1H), 8.06 (d, 1H).

Beispiel 179

- 15 2-(2-Ethoxy-5-carboxyl-phenyl)-5-methyl-7-n-propyl-3H-imidazo[5,1-f][1,2,4]-triazin-4-on



- 20 Zu einer Lösung aus 1.8 g (46 mmol) NaOH in 10 ml H₂O wurden 1.1 g (6.9 mmol) Brom zugetropft und anschließend 1g (2.3 mmol) des Phenacylbromids Beispiel 57A bei 10°C portionsweise zugegeben. Man ließ langsam auf Raumtemperatur erwärmen und verdünnte nach 2 h mit Wasser, extrahierte einmal mit CH₂Cl₂. Anschließend wurde die wässrige Phase angesäuert (pH 1), zweimal mit CH₂Cl₂ und fünfmal mit Essigester extrahiert. Die organische Phase trocknete man über MgSO₄, engte im Vakuum ein und reinigte den Rückstand chromatographisch (Gradient: CH₂Cl₂ →

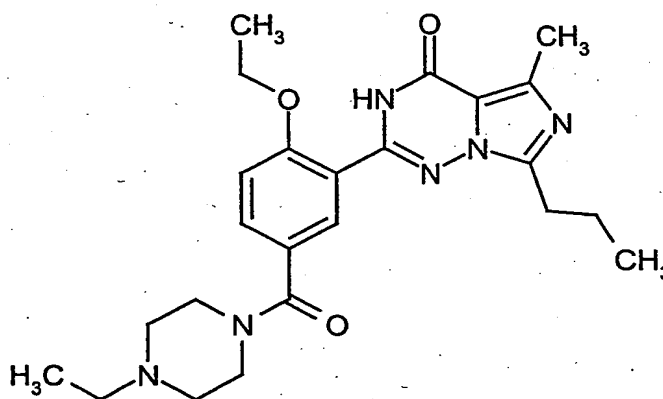
$\text{CH}_2\text{Cl}_2 : \text{MeOH} = 20:1$). Die Produktfraktion wurde nochmals mit CH_2Cl_2 verrührt.

Man erhielt 146 mg (17.8 %) des gewünschten Produktes.

MS (DCI, NH_3): m/z (%) = 357 [M + H] (100)

^1H -NMR (200 MHz, D_6 -DMSO): δ = 0.94 (t, 3H, CH_3), 1.35 (t, 3H, CH_3), 1.75 (m, 2H, CH_2), 2.84 (t, 2H, CH_2), 4.18 (g, 2H, CH_2), 7.25 (d, 1H), 7.99 (dd, 1H), 8.10 (d, 1H), 11.62 (bs, 1H, NH), 12.92 (bs, 1H, COOH).

Beispiel 180

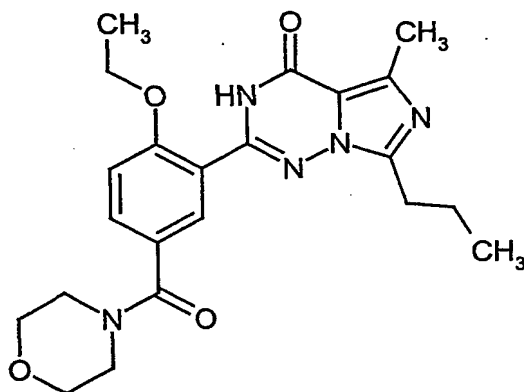


10 Zu einer Lösung aus 20 mg (0.06 mmol) der Carbonsäure Beispiel 179 in 2 ml DMF wurden 5.1 mg (0.04 mmol) N-Ethylpiperazin, 18 mg (0.06 mmol) o-(Benzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyluronium-tetrafluoroborat (TBTU) und 10.8 mg N-Ethyl-diisopropylamin gegeben und 1 h bei Raumtemperatur nachgerührt. Das DMF kondensierte man im Hochvakuum ab und versetzte den Rückstand mit 0.5 ml

15 Wasser, filtrierte über eine zweiphasige Kartusche (500 mg Extrelut / 500 mg SiO_2 , Eluent: 1. Essigester, 2. $\text{CH}_2\text{Cl}_2 : \text{MeOH} = 10:1$). Die $\text{CH}_2\text{Cl}_2 / \text{MeOH}$ -Phase wurde eingengt und der Rückstand mittels präparativer Dünnschichtchromatographie getrennt. Man erhielt 245 mg (96.5 %) des gewünschten Produktes.

MS (DCI, NH_3): m/z (%) = 453 [M + H] (100)

20 ^1H -NMR (400 MHz, D_3COD): δ = 0.98 (t, 3H, CH_3), 1.13 (t, 3H, CH_3), 1.45 (t, 3H, CH_3), 1.82 (m, 2H), 2.48 (g, 2H, CH_2), 2.53 (bs, 4H, 2 x CH_2), 2.57 (s, 3H, CH_3), 2.95 (t, 2H, CH_2), 3.45 (m, 4H, 2 x CH_2), 4.25 (g, 2H, CH_2), 7.23 (d, 1H), 7.63 (dd, 1H), 7.78 (d, 1H).

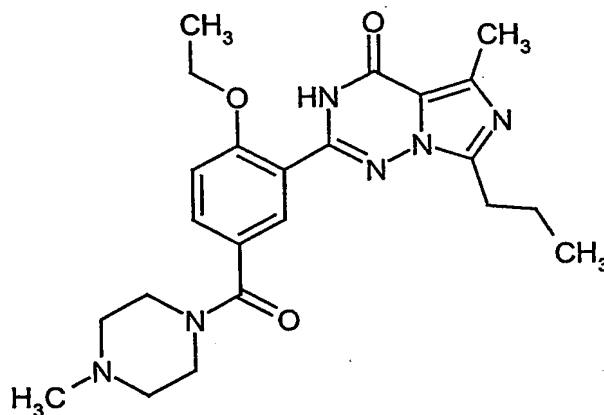
Beispiel 181

Zu einer auf 0°C gekühlten Suspension aus 77.8 mg (0.06 mmol) polymergebundenem N-(3-Dimethylaminopropyl)-N-ethyl-carbodiimid (EDC) in 3 ml CHCl₃ gab man 20 mg (0.06 mmol) der Carbonsäure Beispiel 179 und 5.4 mg (0.06 mmol) Morpholin. Es wurde über Nacht auf Raumtemperatur erwärmt und anschließend 20 h unter Rückfluss erhitzt. Man versetzte mit 1 ml gesätt. NaHCO₃-Lösung, filtrierte über 1 g Extrelut (Eluent: CH₂Cl₂). Der eingeeengte Rückstand wurde durch präparative Dünnschichtchromatographie (CH₂Cl₂ : MeOH = 20:1) gereinigt. Man erhielt 3.5 mg (14.7 %) des gewünschten Produktes.

MS (ESI): m/z (%) = 426 [M + H] (100)

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 1.03 (t, 3H, CH₃), 1.59 (t, 3H, CH₃), 1.87 (m, 2H, CH₂), 2.64 (s, 3H, CH₃), 2.99 (t, 2H, CH₂), 3.55 - 3.81 (m, 8H, 4 x CH₂), 4.31 (g, 2H, CH₂O), 7.10 (d, 1H), 7.62 (dd, 1H), 8.25 (d, 1H), 9.89 (bs, 1H, NH).

15

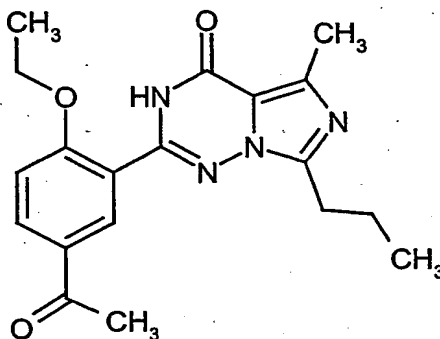
Beispiel 182

Analog Beispiel 181 wurden 10 mg (0.03 mmol) Carbonsäure Beispiel 179 mit 3.1 mg (0.031 mmol) N-Methylpiperazin und 38.4 mg (0.038 mmol) polymergebundenem EDC umgesetzt. Nach präoperativer Dünnschichtchromatographie (CH_2Cl_2 : MeOH = 10:1) erhielt man 4.2 mg (34.1 %) des gewünschten Produktes.

MS (ESI): m/z (%) = 439 [M + H] (38)

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): δ = 1.02 (t, 3H, CH_3), 1.59 (t, 3H, CH_3), 1.85 (m, 2H, CH_2), 2.34 (s, 3H, CH_3), 2.48 (bs, 4H, 2 x CH_2), 2.63 (s, 3H, CH_3), 3.00 (t, 2H, CH_2), 3.65 (bm, 4H, 2 x CH_2), 4.31 (g, 2H, CH_2), 7.09 (d, 1H), 7.60 (dd, 1H), 8.24 (d, 1H), 9.83 (bs, 1H, NH).

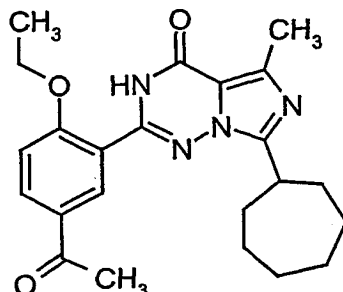
Beispiel 183



Zu einer Lösung aus 50 mg (0.12 mmol) des Phenacylbromids Beispiel 57A wurden 1.7 ml einer 0.1 M Lösung SmJ_2 (0.17 mmol) in THF zugefügt und 20 h unter Rückfluss erhitzt. Es wurde noch zweimal nach jeweils 24 h mit 1.7 ml SmJ_2 -Lösung versetzt. Nach dem Abkühlen und Filtration über 500 mg Kieselgel erhielt man 60 mg Rohprodukt, welches chromatographisch (Gradient: $\text{CH}_2\text{Cl}_2 \rightarrow \text{CH}_2\text{Cl}_2$ / MeOH 100:1 \rightarrow 50:1) gereinigt wurde. Man erhielt 27.6 mg (67.5 %) des gewünschten Produktes (81 % nach LC-MS)

MS (ESI): m/z (%) = 355 [M + H] (100)

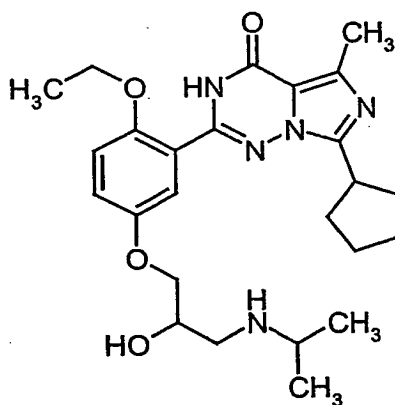
$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): δ = 1.05 (t, 3H, CH_3), 1.59 (t, 3H, CH_3), 1.91 (m, 2H, CH_2), 2.63 (s, 3H, CH_3), 2.64 (s, 3H, CH_3), 3.02 (t, 2H, CH_2), 4.33 (g, 2H, CH_2), 7.11 (d, 1H), 8.12 (dd, 1H), 8.72 (d, 1H), 9.64 (bs, 1H, NH)

Beispiel 184

5 Analog Beispiel 183 wurden 50 mg (0.10 mmol) des Phenacylbromids Beispiel 60A mit 5.1 ml (0.51 mmol) einer 0.1 M Lösung von SmI_2 in THF, 10 h unter Rückfluss erhitzt. Nach dünnschichtchromatographischer Reinigung (CH_2Cl_2 : MeOH = 20:1) erhielt man 14.4 mg (34.4 %) des gewünschten Produktes (94.1 % nach HPLC).

MS (ESI) m/z (%) = 409 [$M + H$] (100)

10 ^1H -NMR (200 MHz, CDCl_3). δ = 1.59 (t, 3H, CH_3), 1.60 -2.10 (m, 12H, 6 x CH_2), 2.63 (s, 6H, 2 x CH_3), 3.43 (m, 1H, CH), 4.33 (g, 2H, CH_2), 7.11 (d, 1H), 8.12 (dd, 1H), 8.72 (d, 1H), 9.82 (bs, 1H, NH)

Beispiel 185

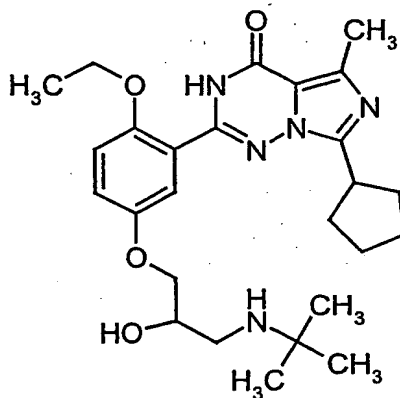
15 Zu einer Lösung von 1.9 ml Isopropylamin (21.9 mmol) in 1.5 ml Isopropanol wird langsam eine Suspension von 180 mg des Epoxids Beispiel 40A (0.44 mmol) in 3.5 ml Isopropanol gegeben. Es entsteht sofort eine klare gelbe Lösung. Nach Rühren über Nacht wird der ausgefallene Feststoff abgesaugt und mit wenig Isopropanol sowie mit Petrolether nachgewaschen und am Hochvakuum getrocknet.

Ausbeute: 83.6 mg (39.9 % der Theorie)

MS (DCI, NH₃): m/z (%) = 470 (M+H) (100)

¹H-NMR (400 MHz, D₄-MeOD): δ = 1.11 (t, 6 H); 1.42 (t, 3 H); 1.70-1.78 (m, 2 H);
1.86-1.95 (m, 4 H); 2.10-2.18 (m, 2 H); 2.58 (s, 3 H); 2.69 (dd, 1 H); 2.85-2.90 (m, 2
5 H); 3.66 (qui, 1 H); 3.96-4.07 (m, 3 H); 4.14 (2 H); 7.09-7.17 (m, 2 H); 7.38 (d, 1 H).

Beispiel 186

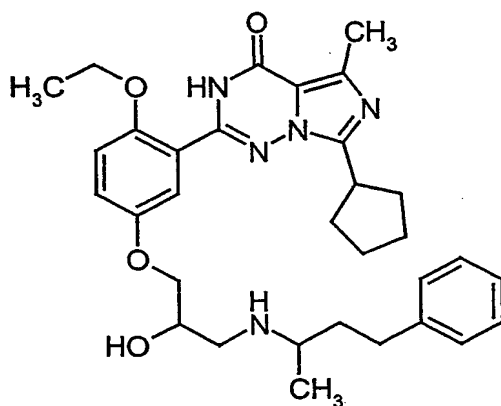


10 *Tert.*-Butylamin (2.6 ml, 25 mmol) wird in 1.5 ml Isopropanol vorgelegt und auf 0°C
abgekühlt. Dann wird eine Suspension aus 205 mg des Epoxids Beispiel 40A
(0.5 mmol) und 3.5 ml Isopropanol zugegeben. Man lässt unter Rühren auf Raum-
temperatur erwärmen und rührt dann über Nacht nach. Es wird einrotiert und durch
Säulenchromatographie mit Dichlormethan/Methanol/Ammoniaklösung 95:5:1
gereinigt.

15 Ausbeute: 177 mg (73 % der Theorie)

MS (ESI-pos): m/z (%) = 484 (M+H) (100), 428 (68), 325 (21)

¹H-NMR (400 MHz, D₄-MeOD): δ = 1.15 (s, 9 H); 1.42 (t, 3 H); 1.68-1.78 (m, 2 H);
1.85-1.98 (m, 4 H); 2.07-2.16 (m, 2 H); 2.55 (s, 3 H); 2.68-2.81 (m, 2 H); 3.55 (qui, 1
20 H); 3.95-4.05 (m, 3 H); 4.14 (q, 2 H); 7.09-7.17 (2 H); 7.48 (d, 1 H).

Beispiel 187

5 Zu einer eisgekühlten Lösung aus 1-Methyl-3-phenylpropylamin (1.2 ml, 7.5 mmol) in 1.5 ml Isopropanol wird eine Suspension aus 205 mg des Epoxids Beispiel 40A (0.5 mmol) in 3.5 ml Isopropanol gegeben. Man lässt unter Rühren auf Raumtemperatur erwärmen und rührt dann über Nacht nach. Nach Einengen wird das Rohprodukt durch Säulenchromatographie mit Dichlormethan/Methanol/Ammoniaklösung 97:3:1 gereinigt. Die Produktfraktionen werden einrotiert und der erhaltene Rückstand mit Ether kristallisiert. Man saugt ab und trocknet im Hochvakuum.

10 Ausbeute: 192 mg (67.7 % der Theorie)

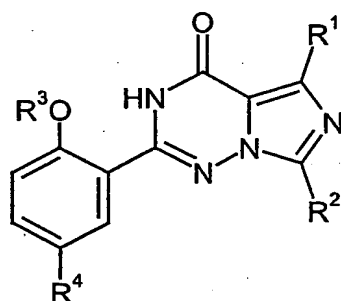
MS (DCI, NH₃): m/z (%) = 560 (M+H) (100)

¹H-NMR (200 MHz, D₄-MeOD): δ = 1.15 (d, 3 H); 1.42 (t, 3 H); 1.55-2.20 (m, 10 H); 2.55-3.92 (m, 9 H); 3.65 (qui, 1 H); 3.98-4.20 (m, 5 H); 7.06-7.27 (m, 6 H); 7.38 (d, 1 H).

15

Patentansprüche

1. Imidazotriazinone der folgenden allgemeinen Formel (I)



(I),

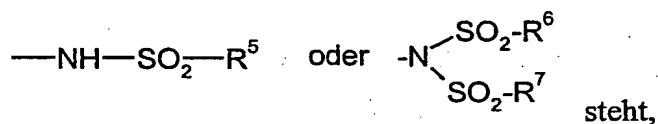
in welcher

R¹ für (C₁-C₆)-Alkyl steht,

R² für (C₃-C₈)-Cycloalkyl oder (C₁-C₁₂)-Alkyl steht,

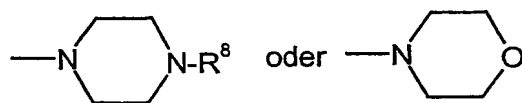
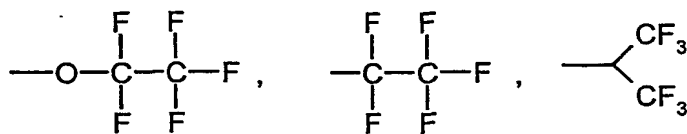
R³ für (C₁-C₆)-Alkyl steht,

R⁴ für einen Rest der Formeln



worin

R⁵, R⁶ und R⁷ gleich oder verschieden sind und Vinyl oder (C₁-C₆)-Alkyl bedeuten, das gegebenenfalls bis zu 3-fach, gleich oder verschieden, durch Trifluormethyl, Halogen, (C₁-C₆)-Alkoxy oder durch Reste der Formeln



substituiert ist,

worin

R^8 Wasserstoff oder $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ -Alkyl bedeutet,

5

oder

R^5 , R^6 und/oder R^7 $(\text{C}_6\text{-C}_{12})$ -Aryl bedeuten, das gegebenenfalls bis zu 3-fach, gleich oder verschieden, durch Halogen, Trifluormethyl, Nitro, Cyano, Carboxyl, $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -Alkyl oder $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -Alkoxy substituiert ist

10

oder

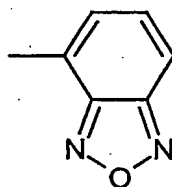
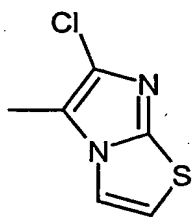
R^5 Chinolyl oder einen 5- bis 6-gliedrigen, aromatischen oder gesättigten Heterocyclus mit bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O bedeutet, der gegebenenfalls, im Fall einer N-Funktion auch über diese, bis zu 3-fach, gleich oder verschieden, durch Halogen oder $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -Alkyl substituiert sein kann

15

20

oder

R^5 einen Rest der Formeln

oder $-NR^9R^{10}$

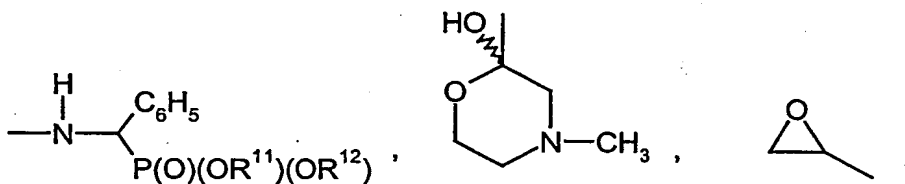
bedeutet,

worin

R^9 und R^{10} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, (C_1-C_6) -Alkyl oder Phenyl bedeuten,

oder

R^4 für Carboxyl oder für einen Rest der Formeln



$-CO-R^{13}$ oder $-O-R^{14}$ steht,

worin

R^{11} und R^{12} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder (C_1-C_4) -Alkyl bedeuten,

R^{13} (C_1-C_6) -Alkyl bedeutet,

R^{14} (C_1-C_6) -Alkyl bedeutet, das gegebenenfalls bis zu 3-fach, gleich oder verschieden, durch Hydroxy, Phenyl oder durch einen Rest der Formel $-NR^{15}R^{16}$ substituiert ist,

worin

R^{15} und R^{16} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Phenyl
oder (C_1-C_4) -Alkyl, das seinerseits durch Phenyl substituiert
sein kann, bedeuten,

5

oder

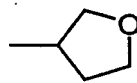
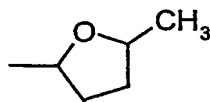
R^4 für einen Rest der Formel $-NH-CO-NR^{17}R^{18}$ steht,

10

worin

R^{17} und R^{18} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder $(C_1-$
 $C_6)$ -Alkyl bedeuten, das gegebenenfalls durch Hydroxy oder
durch einen Rest der Formeln

15



oder $-NR^{19}R^{20}$ substituiert ist,

worin

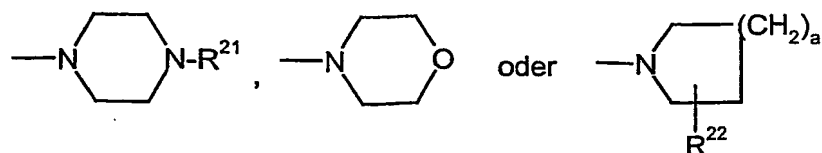
20

R^{19} und R^{20} gleich oder verschiedene sind und Wasserstoff, Phenyl
oder (C_1-C_6) -Alkyl bedeuten

oder

R^{17} und R^{18} gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden
sind, einen heterocyclischen Ring der Formeln

25



bilden,

worin

R²¹ Wasserstoff oder (C₁-C₆)-Alkyl bedeutet,

5

a entweder 1 oder 2 bedeutet,

R²² Hydroxy oder (C₁-C₆)-Alkyl bedeutet, das gegebenenfalls durch Hydroxy substituiert ist,

10

oder

R¹⁷ und/oder R¹⁸ (C₆-C₁₂)-Aryl bedeuten, das gegebenenfalls durch Halogen, Trifluorethyl oder durch -SCF₃ substituiert ist

15

oder

R¹⁷ Wasserstoff bedeutet und

R¹⁸ einen Rest der Formel -SO₂-R²³ bedeutet,

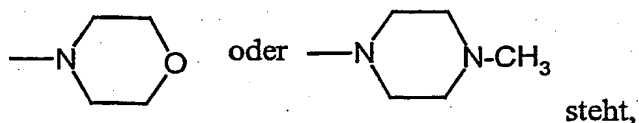
20

worin

R²³ (C₁-C₆)-Alkyl oder (C₆-C₁₂)-Aryl bedeutet, das gegebenenfalls durch Halogen substituiert ist,

25

oder für einen Rest der Formeln



30

oder

R⁴ für einen Rest der Formel

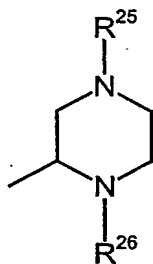
-NH-CO-R²⁴ steht,

5

worin

R²⁴ einen Rest der Formel

10



bedeutet,

worin

15

R²⁵ und R²⁶ gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, (C₁-C₆)-Alkyl oder (C₁-C₆)-Alkoxy-carbonyl bedeuten,

oder

20

R²⁴ (C₁-C₆)-Alkyl bedeutet, das gegebenenfalls durch (C₆-C₁₂)-Aryl substituiert ist, das seinerseits durch Hydroxy oder (C₁-C₆)-Alkoxy substituiert sein kann oder

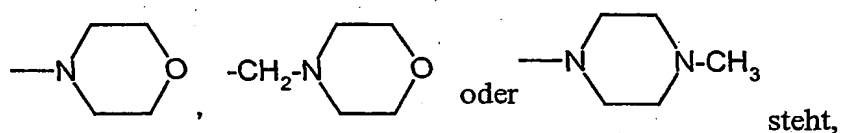
25

(C₁-C₆)-Alkyl gegebenenfalls durch einen Rest der Formel -(SO₂)_b-R²⁷ substituiert ist,

worin

b entweder 0 oder 1 ist und

R²⁷ für einen Rest der Formeln



oder

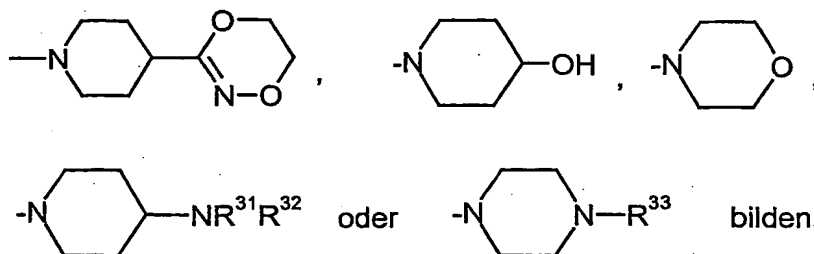
10 R⁴ für (C₁-C₁₂)-Alkyl steht, das gegebenenfalls bis zu 3-fach, gleich oder verschieden, durch Hydroxy, Azid, Phenyl oder durch Reste der Formeln -NR²⁸R²⁹, -O-CO-R³⁰ oder -P(O){O-[(C₁-C₆)-Alkyl]}₂ substituiert ist,

15 worin

R²⁸ und R²⁹ gleich oder verschieden sind, Wasserstoff, Phenyl oder (C₁-C₆)-Alkyl bedeuten, das gegebenenfalls durch Hydroxy, (C₁-C₆)-Alkoxy oder Phenyl substituiert ist,

20 oder

R²⁸ und R²⁹ gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen heterocyclischen Ring der Formeln



worin

5 R^{31} und R^{32} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder
 (C_1-C_6) -Alkyl bedeuten

R^{33} (C_1-C_6) -Alkyl, Benzyl, (C_1-C_6) -Alkoxycarbonyl, (C_1-C_6) -
 Alkylcarbonyl, Carboxyl, Pyridyl, Pyrimidyl oder Phenyl
10 bedeutet, das gegebenenfalls durch (C_1-C_6) -Alkoxy substi-
 tuiert ist,

und

R^{30} (C_1-C_6) -Alkyl bedeutet,

15

oder

(C_1-C_{12}) -Alkyl gegebenenfalls durch Triazolyl substituiert ist, das
 seinerseits bis zu 2-fach, gleich oder verschieden, durch Halogen,
20 Phenyl, Tetrahydrofuranyl, Tetrahydropyranyl, (C_1-C_6) -Alkoxy-
 carbonyl, Aminocarbonyl oder durch (C_1-C_6) -Alkyl substituiert sein
 kann, wobei letzteres gegebenenfalls durch Hydroxy, (C_1-C_6) -Alkoxy
 oder durch einen Rest der Formeln $NR^{34}R^{35}$ oder $-O-CO-R^{36}$ sub-
 stituiert sein kann,

25

worin

R^{34} und R^{35} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder
 (C_1-C_6) -Alkyl bedeuten,

30

R^{36} (C_1-C_6) -Alkyl bedeutet,

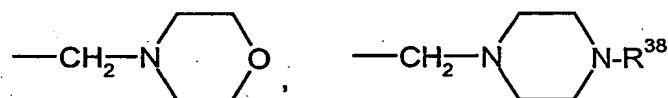
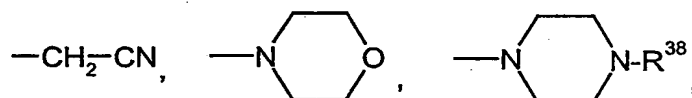
oder

R⁴ für einen Rest der Formel -CO-R³⁷ steht,

5

worin

R³⁷ für einen Rest der Formeln



10

$-(\text{CH}_2)_c-\text{NR}^{39}\text{R}^{40}$ oder $-\text{CH}_2-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^{41})(\text{OR}^{42})$ steht,

worin

15

R³⁸ Wasserstoff oder (C₁-C₆)-Alkyl bedeutet,

c entweder 0 oder 1 bedeutet,

20

R³⁹ und R⁴⁰ gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder (C₁-C₆)-Alkyl bedeuten, das gegebenenfalls durch Hydroxy substituiert ist,

R⁴¹ und R⁴² gleich oder verschieden sind und (C₁-C₆)-Alkyl bedeuten,

25

oder

5 R⁴ für einen 5-gliedrigen Heterocyclus mit bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O steht, der im Falle einer N-Funktion auch über diese, gegebenenfalls insgesamt bis zu 3-fach, gleich oder verschieden, durch Halogen, Trifluormethyl oder durch Phenyl substituiert ist, das seinerseits ein- oder mehrfach durch Halogen oder Trifluormethyl substituiert sein kann,

10 und/oder gegebenenfalls durch (C₃-C₆)-Cycloalkyl, Pyrrol oder durch (C₁-C₁₂)-Alkyl substituiert ist, das seinerseits durch Cyano, Trifluormethyl, (C₁-C₆)-Alkoxycarbonyl, (C₁-C₆)-Alkoxy, Amino oder durch Phenyl oder Nitro-substituiertes Phenyl substituiert sein kann,

15 und/oder gegebenenfalls durch -NR⁴³R⁴⁴, -NH-CO-CO-R⁴⁵, -NH-CO-R⁴⁶, -NH-CO-CH₂-R⁴⁷, -CO-R⁴⁸ oder $\begin{array}{c} \text{NH} \\ \diagup \\ \text{---N---} \\ \diagdown \\ \text{H} \quad \text{NH}_2 \end{array}$ substituiert sein kann,

worin

20 R⁴³ und R⁴⁴ gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Benzyl, (C₁-C₆)-Alkyl oder Phenyl bedeuten, das gegebenenfalls durch Halogen oder Trifluormethyl substituiert ist,

25 R⁴⁵ (C₁-C₆)-Alkoxy bedeutet,

R⁴⁶ (C₁-C₆)-Alkyl oder Phenyl bedeutet,

R⁴⁷ Hydroxy, (C₁-C₆)-Alkoxy oder einen Rest der Formel -O-CO-R⁴⁹ bedeutet,

30

worin

R^{49} (C₁-C₄)-Alkyl bedeutet

5 R^{48} einen Rest der Formel $-\text{CH}_2\text{-CN}$ oder Phenyl bedeutet, das gegebenenfalls durch Halogen, Trifluormethyl oder (C₁-C₆)-Alkoxy substituiert ist,

und ihre Tautomeren sowie deren pharmazeutisch verträgliche Salze, Hydrate
10 und Prodrugs.

2. Imidazotriazinone der allgemeinen Formel (I) nach Anspruch 1,

wobei

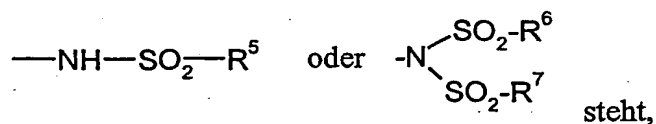
15

R^1 für (C₁-C₄)-Alkyl steht,

R^2 für Cyclopentyl, Cycloheptyl oder (C₁-C₁₀)-Alkyl steht,

20 R^3 für (C₁-C₄)-Alkyl steht,

R^4 für einen Rest der Formeln

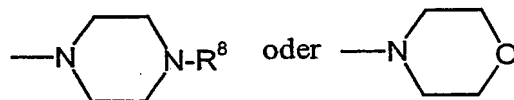
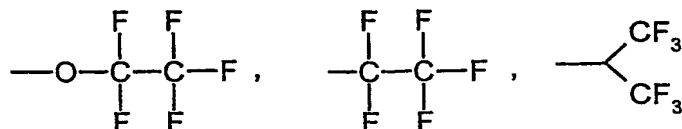


25

worin

R^5 , R^6 und R^7 gleich oder verschieden sind und Vinyl oder (C₁-C₄)-Alkyl bedeuten, das gegebenenfalls bis zu 3-fach, gleich oder verschieden,

durch Trifluormethyl, Chlor, (C₁-C₄)-Alkoxy oder durch Reste der Formeln



substituiert ist,

5

worin

R⁸ Wasserstoff, Methyl oder Ethyl bedeutet,

oder

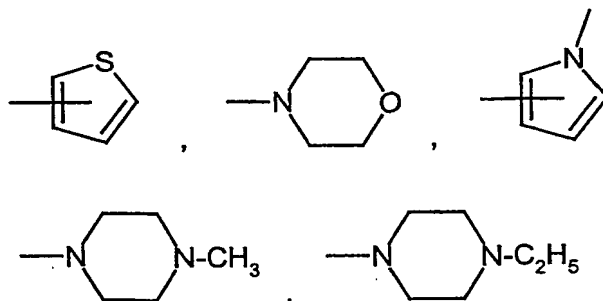
10

R⁵, R⁶ und/oder R⁷ Phenyl bedeuten, das gegebenenfalls bis zu 3-fach, gleich oder verschieden, durch Halogen, Trifluormethyl, Nitro, Cyano, Carboxyl, (C₁-C₄)-Alkyl oder (C₁-C₄)-Alkoxy substituiert ist

15

oder

R⁵ Chinolyl oder einen Rest der Formeln



bedeutet,

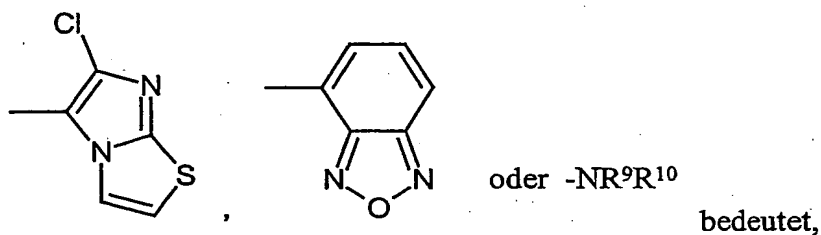
20

der gegebenenfalls bis zu 2-fach, gleich oder verschieden, durch Chlor oder (C₁-C₄)-Alkyl substituiert sein kann

oder

5

R⁵ einen Rest der Formeln



10

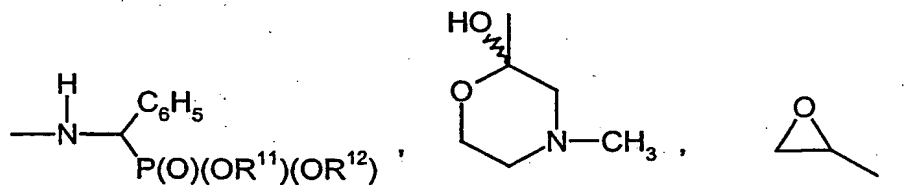
worin

R⁹ und R¹⁰ gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, (C₁-C₆)-Alkyl oder Phenyl bedeuten,

15

oder

R⁴ für Carboxyl oder für einen Rest der Formeln



20

-CO-R¹³ oder -O-R¹⁴ steht,

worin

R¹¹ und R¹² gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder (C₁-C₄)-Alkyl bedeuten,

R¹³ (C₁-C₄)-Alkyl bedeutet,

5

R¹⁴ (C₁-C₄)-Alkyl bedeutet, das gegebenenfalls bis zu 3-fach, gleich oder verschieden, durch Hydroxy, Phenyl oder durch einen Rest der Formel -NR¹⁵R¹⁶ substituiert ist,

10

worin

R¹⁵ und R¹⁶ gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Phenyl oder (C₁-C₄)-Alkyl, das seinerseits durch Phenyl substituiert sein kann, bedeuten,

15

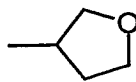
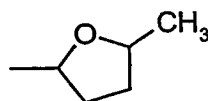
oder

R⁴ für einen Rest der Formel -NH-CO-NR¹⁷R¹⁸ steht,

worin

20

R¹⁷ und R¹⁸ gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder (C₁-C₄)-Alkyl bedeuten, das gegebenenfalls durch Hydroxy oder durch einen Rest der Formeln



25

oder -NR¹⁹R²⁰ substituiert ist,

worin

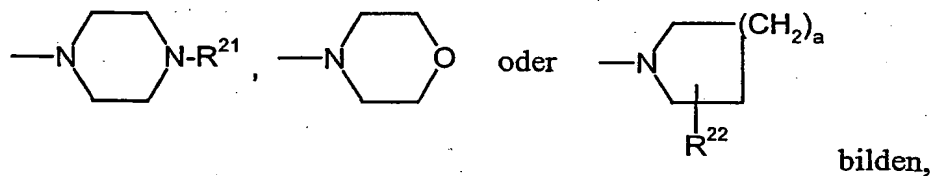
R¹⁹ und R²⁰ gleich oder verschiedene sind und Wasserstoff, Phenyl oder (C₁-C₄)-Alkyl bedeuten

30

oder

R¹⁷ und R¹⁸ gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind,
einen heterocyclischen Ring der Formeln

5



worin

10

R²¹ Wasserstoff oder (C₁-C₄)-Alkyl bedeutet,

a entweder 1 oder 2 bedeutet,

15

R²² Hydroxy oder (C₁-C₄)-Alkyl bedeutet, das gegebenenfalls
durch Hydroxy substituiert ist,

oder

R¹⁷ und/oder R¹⁸ Phenyl bedeuten, das gegebenenfalls durch Chlor,
Trifluorethyl oder durch -SCF₃ substituiert ist

20

oder

R¹⁷ Wasserstoff bedeutet und

25

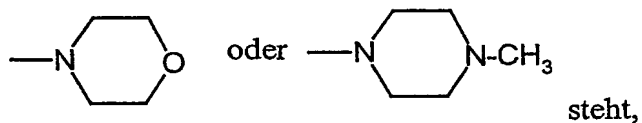
R¹⁸ einen Rest der Formel -SO₂-R²³ bedeutet,

worin

R²³ (C₁-C₄)-Alkyl oder Phenyl bedeutet, das gegebenenfalls durch Halogen substituiert ist,

oder für einen Rest der Formeln

5



oder

10

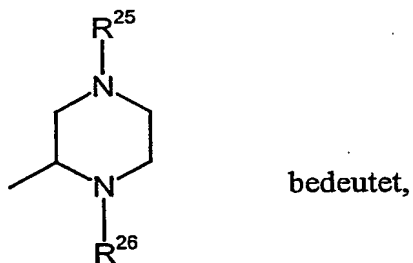
R⁴ für einen Rest der Formel

-NH-CO-R²⁴ steht,

worin

15

R²⁴ einen Rest der Formel



20

worin

R²⁵ und R²⁶ gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, (C₁-C₄)-Alkyl oder (C₁-C₄)-Alkoxycarbonyl bedeuten,

25

oder

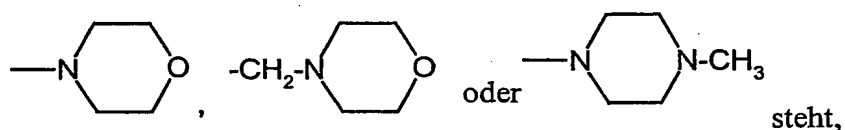
R²⁴ (C₁-C₄)-Alkyl bedeutet, das gegebenenfalls durch Phenyl substituiert ist, das seinerseits durch Hydroxy oder (C₁-C₄)-Alkoxy substituiert sein kann oder

(C₁-C₄)-Alkyl gegebenenfalls durch einen Rest der Formel -(SO₂)_b-R²⁷ substituiert ist,

worin

b entweder 0 oder 1 ist und

R²⁷ für einen Rest der Formeln



oder

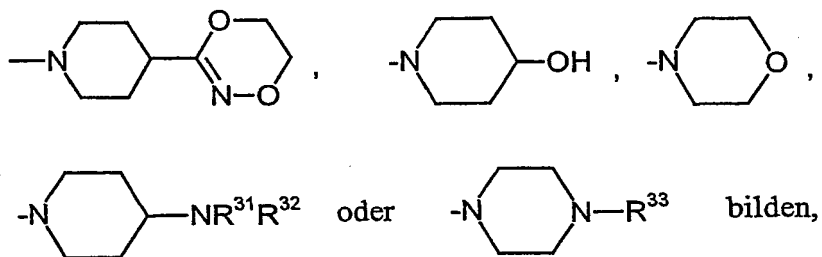
20 R⁴ für (C₁-C₁₁)-Alkyl steht, das gegebenenfalls bis zu 3-fach, gleich oder verschieden, durch Hydroxy, Azid, Phenyl oder durch Reste der Formeln -NR²⁸R²⁹, -O-CO-R³⁰ oder -P(O){O-[(C₁-C₆)-Alkyl]}₂ substituiert ist,

worin

25 R²⁸ und R²⁹ gleich oder verschieden sind, Wasserstoff, Phenyl oder (C₁-C₄)-Alkyl bedeuten, das gegebenenfalls durch Hydroxy, (C₁-C₄)-Alkoxy oder Phenyl substituiert ist,

30 oder

R²⁸ und R²⁹ gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen heterocyclischen Ring der Formeln



5

worin

R³¹ und R³² gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder (C₁-C₄)-Alkyl bedeuten

10

R³³ (C₁-C₄)-Alkyl, Benzyl, (C₁-C₄)-Alkoxycarbonyl, (C₁-C₄)-Alkylcarbonyl, Carboxyl, Pyridyl, Pyrimidyl oder Phenyl bedeutet, das gegebenenfalls durch (C₁-C₄)-Alkoxy substituiert ist,

15

und

R³⁰ (C₁-C₆)-Alkyl bedeutet,

20

oder

(C₁-C₁₁)-Alkyl gegebenenfalls durch Triazolyl substituiert ist, das seinerseits bis zu 2-fach, gleich oder verschieden, durch Halogen, Phenyl, Tetrahydrofuranyl, Tetrahydropyranyl, (C₁-C₄)-Alkoxy-carbonyl, Aminocarbonyl oder durch (C₁-C₄)-Alkyl substituiert sein kann, wobei letzteres gegebenenfalls durch Hydroxy, (C₁-C₄)-Alkoxy

25

oder durch einen Rest der Formeln $\text{NR}^{34}\text{R}^{35}$ oder $-\text{O}-\text{CO}-\text{R}^{36}$ substituiert sein kann,

worin

5

R^{34} und R^{35} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder (C_1-C_4) -Alkyl bedeuten,

R^{36} (C_1-C_4) -Alkyl bedeutet,

10

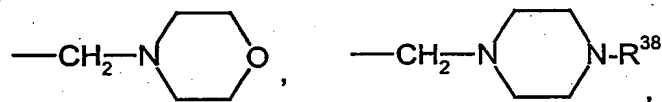
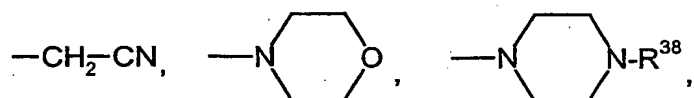
oder

R^4 für einen Rest der Formel $-\text{CO}-\text{R}^{37}$ steht,

15

worin

R^{37} für einen Rest der Formeln



20

$-(\text{CH}_2)_c-\text{NR}^{39}\text{R}^{40}$ oder $-\text{CH}_2-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^{41})(\text{OR}^{42})$ steht,

worin

25

R^{38} Wasserstoff oder (C_1-C_4) -Alkyl bedeutet,

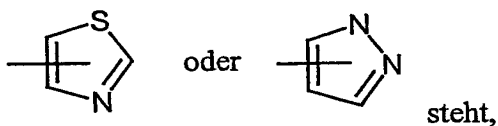
c entweder 0 oder 1 bedeutet,

5 R^{39} und R^{40} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder (C_1-C_4) -Alkyl bedeuten, das gegebenenfalls durch Hydroxy substituiert ist,

R^{41} und R^{42} gleich oder verschieden sind und (C_1-C_4) -Alkyl bedeuten,

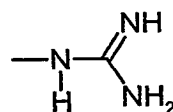
10 oder

R^4 für einen Rest der Formel



15 der, im Falle des Pyrazols, auch über die N-Funktion, gegebenenfalls insgesamt bis zu 3-fach, gleich oder verschieden, durch Chlor, Trifluormethyl oder durch Phenyl substituiert ist, das seinerseits ein- oder mehrfach durch Chlor oder Trifluormethyl substituiert sein kann,

20 und/oder gegebenenfalls durch Cyclopentyl, Cyclohexyl, Pyrrol oder durch (C_1-C_{12}) -Alkyl substituiert ist, das seinerseits durch Cyano, Trifluormethyl, (C_1-C_4) -Alkoxycarbonyl, (C_1-C_4) -Alkoxy, Amino oder durch Phenyl oder Nitro-substituiertes Phenyl substituiert sein kann,

25 und/oder gegebenenfalls durch $-NR^{43}R^{44}$, $-NH-CO-CO-R^{45}$, $-NH-CO-R^{46}$, $-NH-CO-CH_2-R^{47}$, $-CO-R^{48}$ oder
 
 substituiert sein kann,

worin

R⁴³ und R⁴⁴ gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Benzyl, (C₁-C₄)-Alkyl oder Phenyl bedeuten, das gegebenenfalls durch Halogen oder Trifluormethyl substituiert ist,

5

R⁴⁵ (C₁-C₅)-Alkoxy bedeutet,

R⁴⁶ (C₁-C₅)-Alkyl oder Phenyl bedeutet,

10

R⁴⁷ Hydroxy, (C₁-C₄)-Alkoxy oder einen Rest der Formel -O-CO-R⁴⁹ bedeutet,

worin

15

R⁴⁹ (C₁-C₃)-Alkyl bedeutet

R⁴⁸ einen Rest der Formel -CH₂-CN oder Phenyl bedeutet, das gegebenenfalls durch Chlor, Trifluormethyl oder (C₁-C₄)-Alkoxy substituiert ist,

20

und ihre Tautomeren sowie deren pharmazeutisch verträgliche Salze, Hydrate und Prodrugs.

3. Imidazotriazinone der allgemeinen Formel (I) nach Anspruch 1 oder 2,

25

wobei

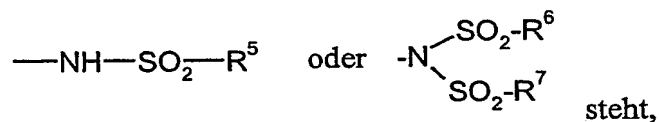
R¹ für (C₁-C₄)-Alkyl steht,

30

R² für Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cycloheptyl oder (C₁-C₁₀)-Alkyl steht,

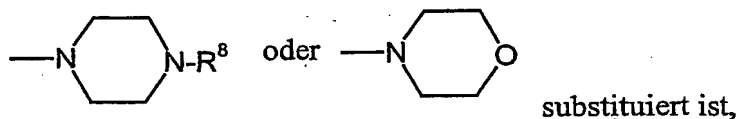
R³ für (C₁-C₄)-Alkyl steht,

R⁴ für einen Rest der Formeln



worin

10 R⁵, R⁶ und R⁷ gleich oder verschieden sind und Vinyl oder (C₁-C₄)-Alkyl bedeuten, das gegebenenfalls bis zu 3-fach, gleich oder verschieden, durch Trifluormethyl, Chlor, (C₁-C₄)-Alkoxy oder durch Reste der Formeln



15 worin

R⁸ Wasserstoff, Methyl oder Ethyl bedeutet,

oder

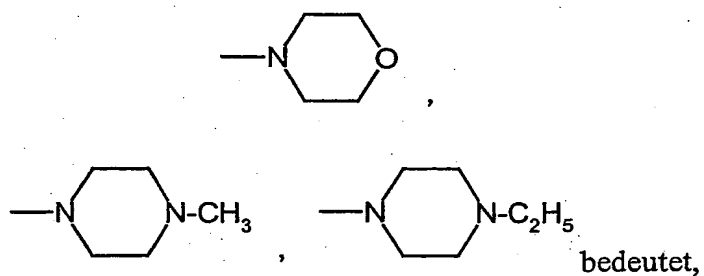
20

R⁵, R⁶ und/oder R⁷ Phenyl bedeuten, das gegebenenfalls bis zu 3-fach, gleich oder verschieden, durch Halogen, Cyano, (C₁-C₄)-Alkyl oder (C₁-C₄)-Alkoxy substituiert ist

25

oder

R⁵ einen Rest der Formeln



der gegebenenfalls bis zu 2-fach, gleich oder verschieden, durch Chlor oder (C₁-C₄)-Alkyl substituiert sein kann

oder

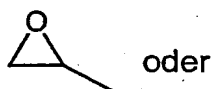
R⁵ einen Rest der Formel -NR⁹R¹⁰ bedeutet,

worin

R⁹ und R¹⁰ gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, (C₁-C₄)-Alkyl oder Phenyl bedeuten,

oder

R⁴ für Carboxyl oder für einen Rest der Formeln



-CO-R¹³ oder -O-R¹⁴ steht,

worin

R¹³ (C₁-C₄)-Alkyl bedeutet,

R¹⁴ (C₁-C₄)-Alkyl bedeutet, das gegebenenfalls bis zu 3-fach, gleich oder verschieden, durch Hydroxy oder durch einen Rest der Formel -NR¹⁵R¹⁶ substituiert ist,

5 worin

R¹⁵ und R¹⁶ gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder (C₁-C₄)-Alkyl, das seinerseits durch Phenyl substituiert sein kann, bedeuten,

10 oder

R^4 für einen Rest der Formel $-NH-CO-NR^{17}R^{18}$ steht,

15

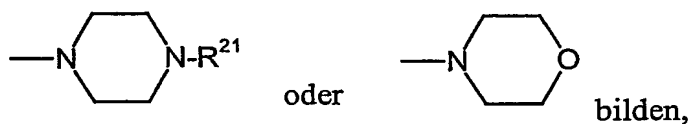
worin

R¹⁷ und R¹⁸ gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder (C₁-C₄)-Alkyl bedeuten, das gegebenenfalls durch Hydroxy substituiert ist.

20

oder

R¹⁷ und R¹⁸ gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen heterocyclischen Ring der Formeln



worin

R²¹ Wasserstoff oder (C₁-C₄)-Alkyl bedeutet,

30

oder

R¹⁷ und/oder R¹⁸ Phenyl bedeuten, das gegebenenfalls durch Chlor,
Trifluorethyl oder durch -SCF₃ substituiert ist

5

oder

R¹⁷ Wasserstoff bedeutet und

10

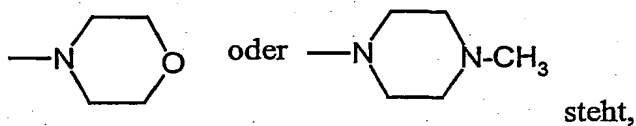
R¹⁸ einen Rest der Formel -SO₂-R²³ bedeutet,

worin

15

R²³ (C₁-C₄)-Alkyl oder Phenyl bedeutet, das gegebenenfalls durch
Halogen substituiert ist,

oder für einen Rest der Formeln



20

oder

R⁴ für einen Rest der Formel

25

-NH-CO-R²⁴ steht,

worin

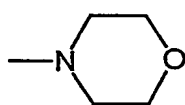
R²⁴ (C₁-C₄)-Alkyl bedeutet, das gegebenenfalls durch Phenyl substituiert ist, das seinerseits durch Hydroxy oder (C₁-C₄)-Alkoxy substituiert sein kann oder

5 (C₁-C₄)-Alkyl gegebenenfalls durch einen Rest der Formel -(SO₂)_b-R²⁷ substituiert ist,

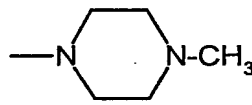
worin

10 b entweder 0 oder 1 ist und

R²⁷ für einen Rest der Formeln



oder



steht,

15

oder

20

R⁴ für (C₁-C₆)-Alkyl steht, das gegebenenfalls bis zu 3-fach, gleich oder verschieden, durch Hydroxy, Phenyl oder durch Reste der Formeln -NR²⁸R²⁹ oder -O-CO-R³⁰ substituiert ist,

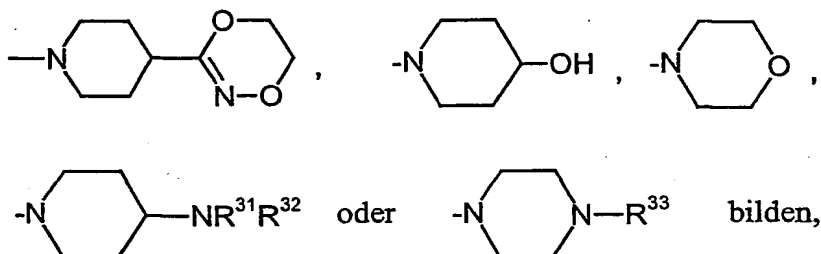
worin

25

R²⁸ und R²⁹ gleich oder verschieden sind, Wasserstoff, Phenyl oder (C₁-C₄)-Alkyl bedeuten, das gegebenenfalls durch Hydroxy, (C₁-C₄)-Alkoxy oder Phenyl substituiert ist,

oder

R²⁸ und R²⁹ gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen heterocyclischen Ring der Formeln



5

worin

R³¹ und R³² gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder (C₁-C₄)-Alkyl bedeuten

10

R³³ (C₁-C₄)-Alkyl, Benzyl, (C₁-C₄)-Alkoxycarbonyl, (C₁-C₄)-Alkylcarbonyl, Carboxyl, Pyridyl, Pyrimidyl oder Phenyl bedeutet, das gegebenenfalls durch (C₁-C₄)-Alkoxy substituiert ist,

15

und

R³⁰ (C₁-C₆)-Alkyl bedeutet,

20

oder

(C₁-C₆)-Alkyl gegebenenfalls durch Triazolyl substituiert ist, das seinerseits bis zu 2-fach, gleich oder verschieden, durch (C₁-C₄)-Alkyl substituiert sein kann, wobei letzteres gegebenenfalls durch Hydroxy oder (C₁-C₄)-Alkoxy substituiert sein kann,

25

worin

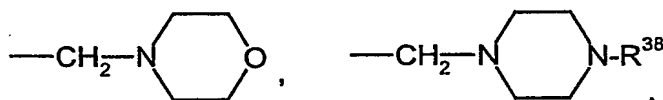
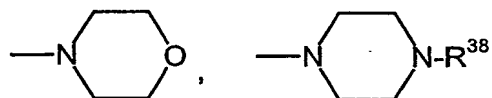
oder

R⁴ für einen Rest der Formel -CO-R³⁷ steht,

5

worin

R³⁷ für einen Rest der Formeln



10

oder -(CH₂)_c-NR³⁹R⁴⁰ steht,

worin

15

R³⁸ Wasserstoff oder (C₁-C₄)-Alkyl bedeutet,

c entweder 0 oder 1 bedeutet,

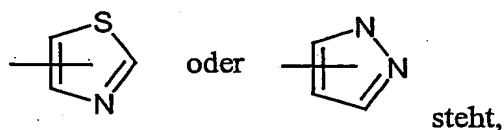
20

R³⁹ und R⁴⁰ gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder (C₁-C₄)-Alkyl bedeuten, das gegebenenfalls durch Hydroxy substituiert ist,

oder

25

R⁴ für einen Rest der Formel



der, im Falle des Pyrazols, auch über die N-Funktion, gegebenenfalls insgesamt bis zu 3-fach, gleich oder verschieden, durch Trifluormethyl oder durch Phenyl substituiert ist, das seinerseits ein- oder mehrfach durch Chlor oder Trifluormethyl substituiert sein kann,

und/oder gegebenenfalls durch Cyclopentyl, Cyclohexyl oder durch (C₁-C₆)-Alkyl substituiert ist, das seinerseits durch (C₁-C₄)-Alkoxy, Amino oder durch Phenyl substituiert sein kann,

und/oder gegebenenfalls durch -NR⁴³R⁴⁴, -NH-CO-R⁴⁶, -NH-CO-CH₂-R⁴⁷ oder -CO-R⁴⁸ substituiert sein kann,

worin

R⁴³ und R⁴⁴ gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Benzyl, (C₁-C₄)-Alkyl oder Phenyl bedeuten, das gegebenenfalls durch Halogen oder Trifluormethyl substituiert ist,

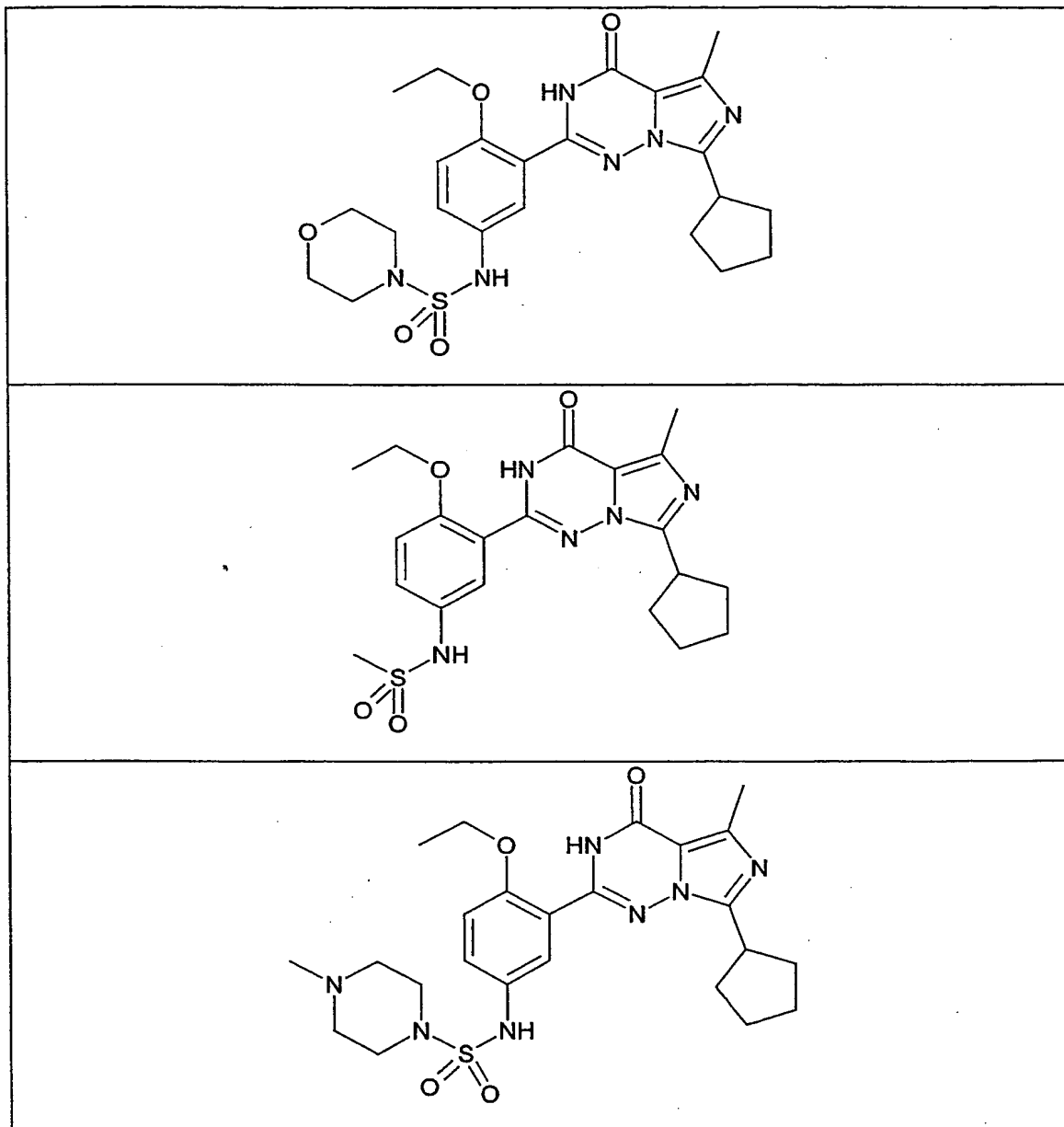
R⁴⁶ (C₁-C₄)-Alkyl oder Phenyl bedeutet,

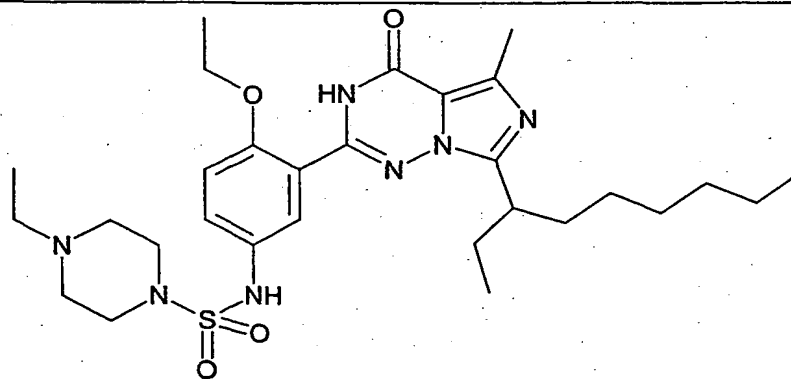
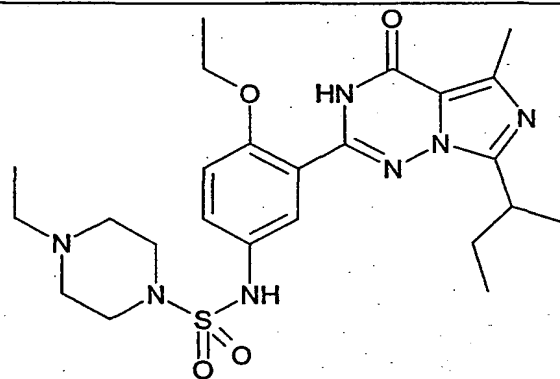
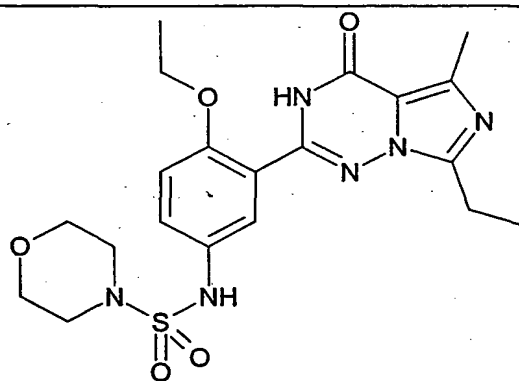
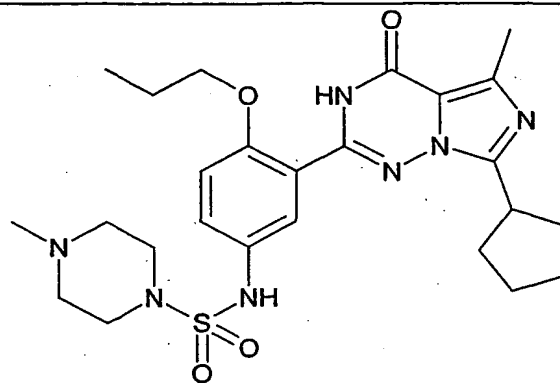
R⁴⁷ Hydroxy oder (C₁-C₄)-Alkoxy bedeutet,

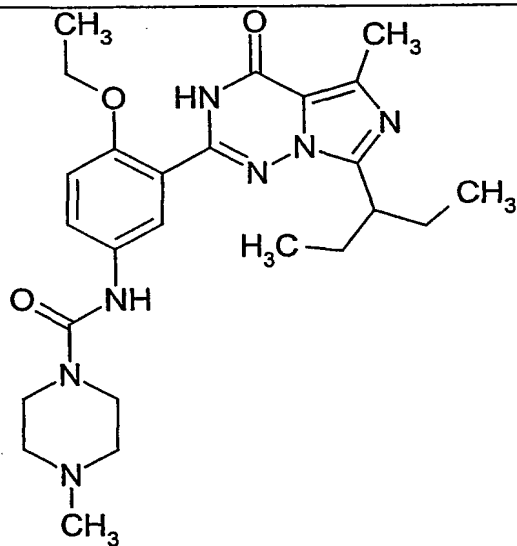
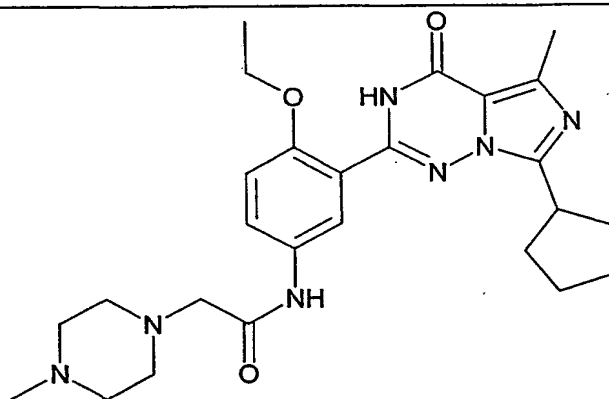
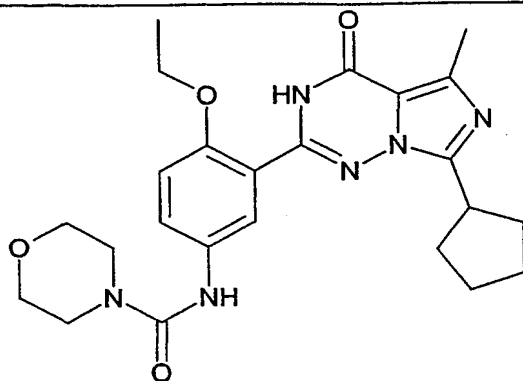
R⁴⁸ Phenyl bedeutet, das gegebenenfalls durch Chlor, Trifluormethyl oder (C₁-C₄)-Alkoxy substituiert ist,

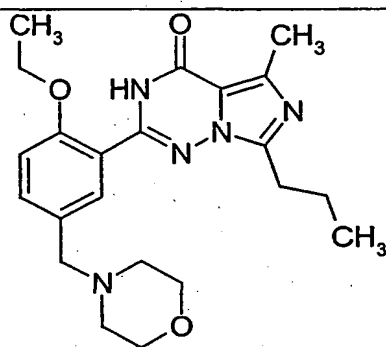
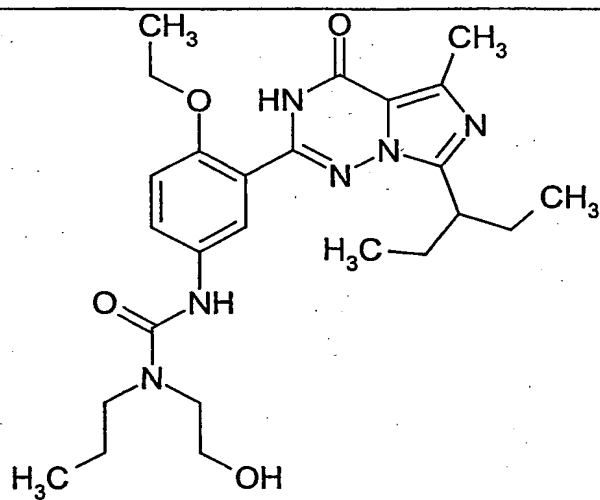
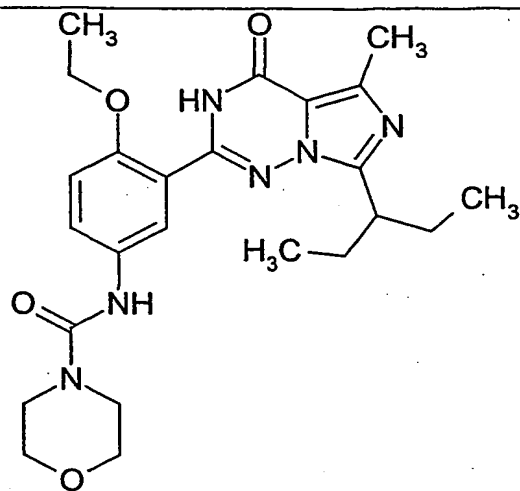
und ihre Tautomeren sowie deren pharmazeutisch verträgliche Salze, Hydrate und Prodrugs.

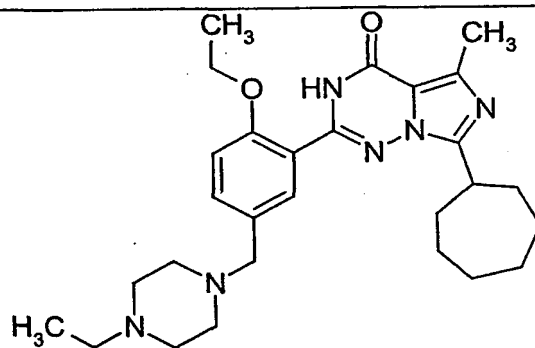
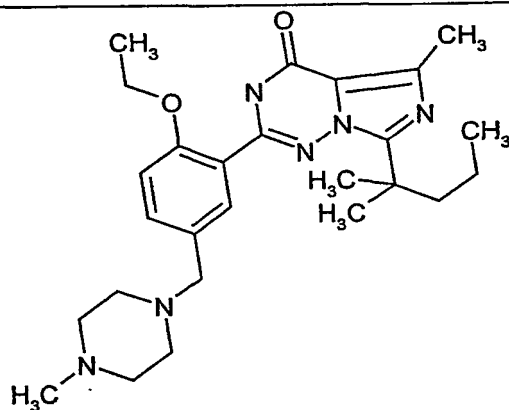
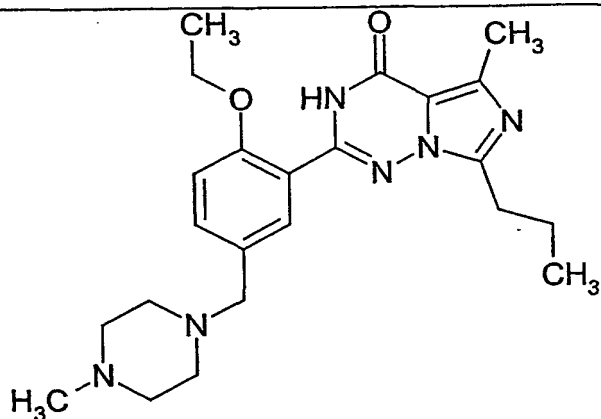
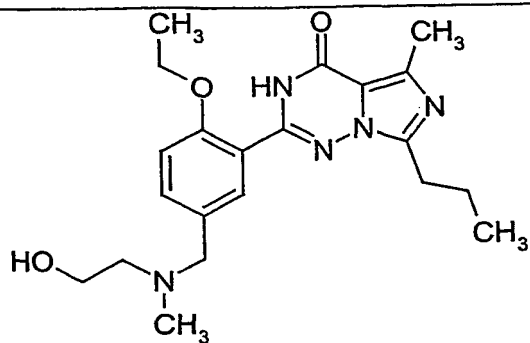
4. Imidazotriazinone nach Anspruch 1 mit den folgenden Strukturen:

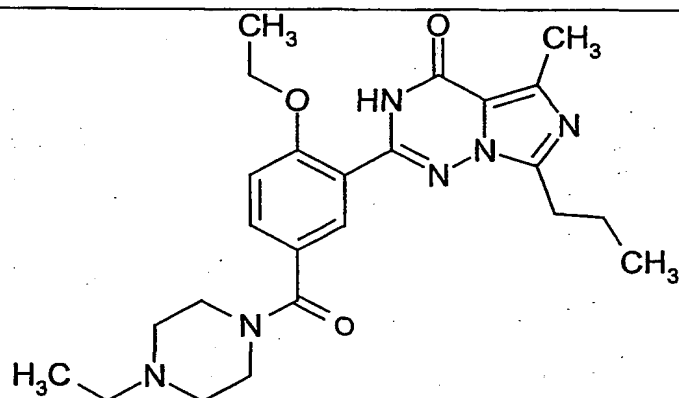
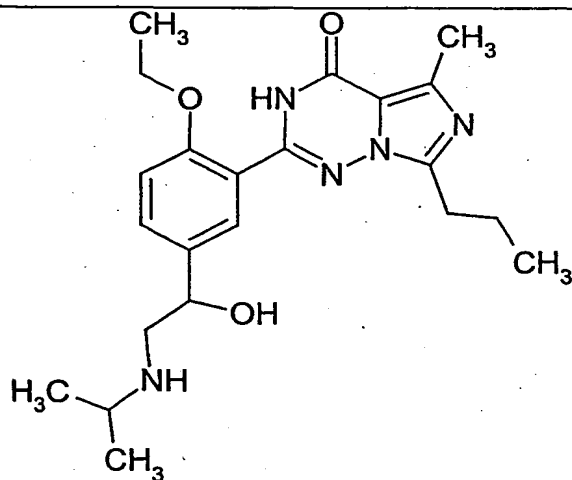
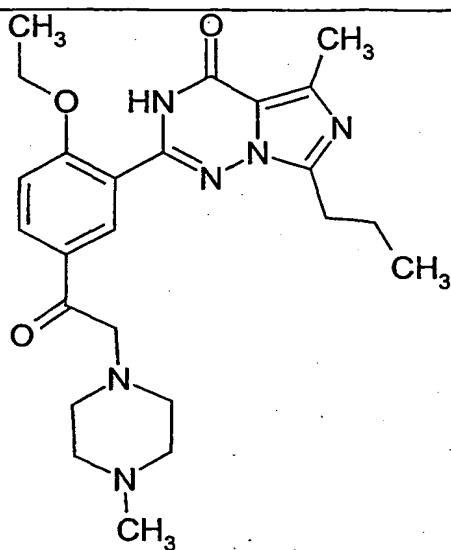


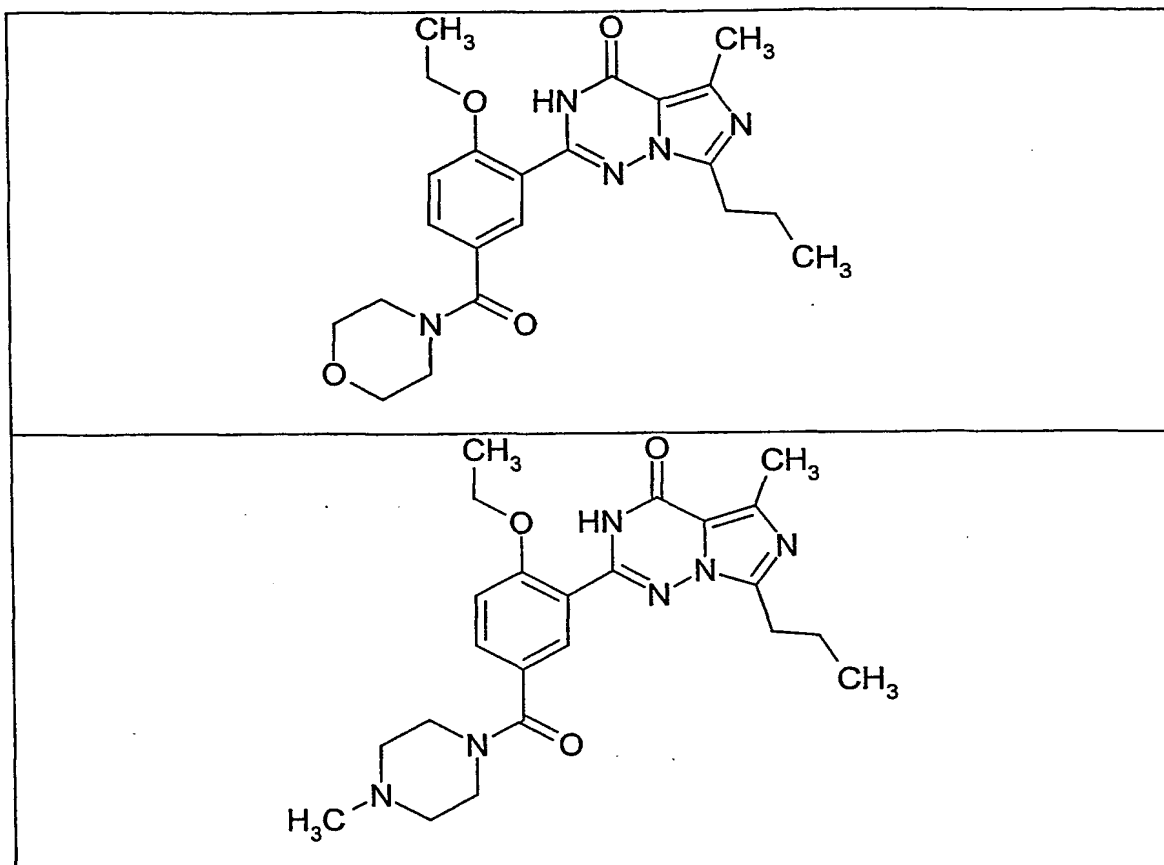










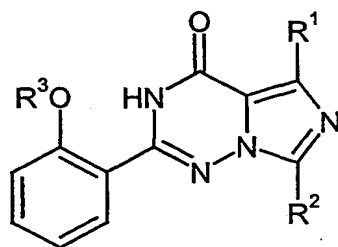


und ihre Tautomeren sowie deren pharmazeutisch verträgliche Salze, Hydrate und Prodrugs.

5. Verbindungen der allgemeinen Formel (I) gemäß Ansprüchen 1 bis 4 zur Prophylaxe und/oder Behandlung von Erkrankungen.
6. Verfahren zur Herstellung von Imidazotriazinonen gemäß Ansprüchen 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß man

10

[A] im Fall, dass R⁴ für einen wie zuvor definierten, über ein Stickstoffatom gebundenen Rest steht, Verbindungen der allgemeinen Formel (II)



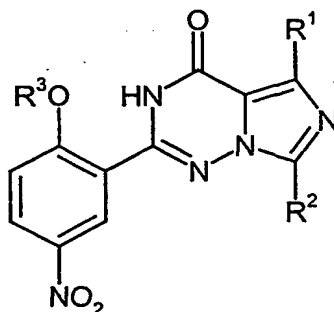
(II),

in welcher

R¹, R² und R³ die oben angegebene Bedeutung haben,

5

zunächst durch Umsetzung mit HNO₃/CF₃CO₂H in die Verbindungen der allgemeinen Formel (III)



(III),

10

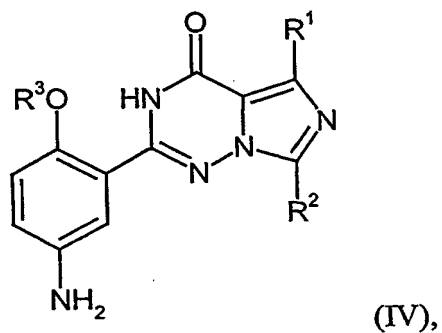
in welcher

R¹, R² und R³ die oben angegebene Bedeutung haben,

überführt,

15

in einem nächsten Schritt mit H₂/Pd-C zu den Aminen der allgemeinen Formel (IV)



in welcher

R¹, R² und R³ die oben angegebene Bedeutung haben,

5

reduziert

und

10

abschließend mit Verbindungen der allgemeinen Formel (V)

A – D (V),

worin

15

für den Fall, dass

A für die oben unter R⁴ aufgeführten Reste R⁵, R⁶, oder R⁷ steht,

D für den Rest –SO₂Cl steht

20

und für den Fall, dass

A für den oben unter R⁴ aufgeführten Rest R²⁴ steht,

25

D für den Rest –CO–Cl steht

und für den Fall, dass

A für die oben unter R^4 aufgeführten Reste R^{17} oder R^{18} steht,

5 D für die Reste $-\text{NH}-\text{CO}-\text{Cl}$, $-\text{N}=\text{C}=\text{O}$ oder $-\text{SO}_2-\text{N}=\text{C}=\text{O}$ steht,

in inerten Lösemitteln, gegebenenfalls in Anwesenheit einer Base und/oder eines Hilfsmittels umgesetzt,

10 oder

[B] im Fall, dass R^4 für einen wie zuvor definierten, über $-\text{NH}-\text{CO}$ gebundenen Rest steht, alternativ Verbindungen der allgemeinen Formel (IV) zunächst mit einem bifunktionellen Spacer B und anschließend mit Verbindungen der allgemeinen Formel (VI)

15



worin

20 für den Fall, dass

B einen Rest der Formel $\text{Cl}-\text{CH}_2-\text{CO}-\text{Cl}$ darstellt,

25 R^{49} und R^{50} gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, den oben angegebenen Bedeutungsumfang von R^{27} umfassen

und für den Fall, dass

30 B einen Rest der Formel $\text{Cl}-\text{CO}-\text{OCCl}_3$ darstellt,

R^{49} und R^{50} den oben angegebenen Bedeutungsumfang von R^{17} und R^{18} umfassen

und für den Fall, dass

5

B einen Rest der Formel $\text{ClSO}_2\text{-N=C=O}$ darstellt,

R^{49} und R^{50} gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, den oben angegebenen Bedeutungsumfang von R^{23} umfassen,

10

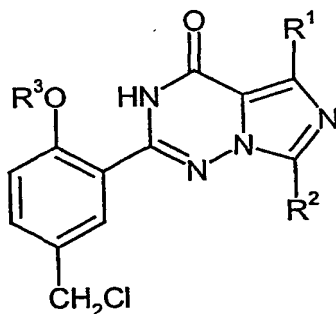
gegebenenfalls in einem inerten Lösemitteln umgesetzt,

oder

15

[C] im Fall, dass R^4 für einen wie zuvor definierten, über ein Kohlenstoffatom gebundenen Rest steht, Verbindungen der allgemeinen Formel (II) zunächst durch Umsetzung mit Formaldehyd/HCl in die Verbindungen der allgemeinen Formel (VII)

20



(VII),

in welcher

R^1 , R^2 und R^3 die oben angegebene Bedeutung haben,

25

überführt

und abschließend nach für den Fachmann geläufigen Methoden

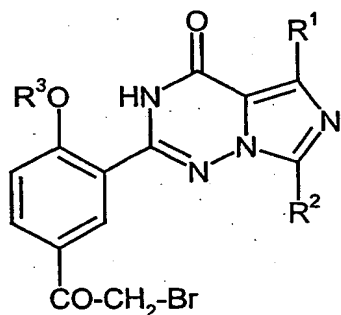
- mit Aminen zu den entsprechenden Benzylaminen,
- mit Phoshten zu den entsprechenden Phosphonaten,
- mit Azid und anschließend Alkinen zu den entsprechenden Triazolen

umsetzt,

oder

[D] im Fall, dass R^4 für einen wie zuvor definierten, über $-CO-$ gebundenen Rest oder für einen der oben aufgeführten Heterocyclen steht,

zunächst die Verbindungen der allgemeinen Formel (II) durch Umsetzung mit $Br-CH_2-CO-Br$ in Anwesenheit von $AlCl_3$ in die Verbindungen der allgemeinen Formel (VIII)



(VIII),

in welcher

R^1 , R^2 und R^3 die oben angegebene Bedeutung haben,

überführt

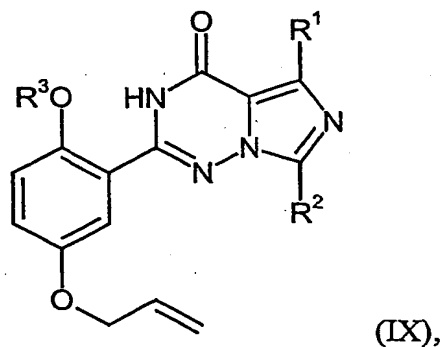
und abschließend nach für den Fachmann geläufigen Methoden

- 5 • mit SmI_2 zu den entsprechenden Acetophenonen,
- mit Br_2/NaOH zu Carbonsäuren und anschließend Aminen zu den entsprechenden Amiden,
- 10 • mit $\text{NaBH}_4/\text{NaOH}$ zu Epoxiden und anschließend Aminen zu den entsprechenden α -Hydroxyaminen,
- mit KCN und anschließend Hydrazinen zu den entsprechenden Aminopyrazolen,
- 15 • mit Thioharnstoffen zu den entsprechenden 2-Aminothiazolen,
- mit Thioamiden zu den entsprechenden Thiazolen
- mit Phosphiten zu den entsprechenden β -Ketophosphonaten,
- 20 • mit Aminen zu den entsprechenden α -Aminoketonen

umsetzt

25 oder

[E] im Fall, dass R^4 für einen wie zuvor definierten, über ein Sauerstoffatom gebundenen Rest steht, Verbindungen der allgemeinen Formel (IX)

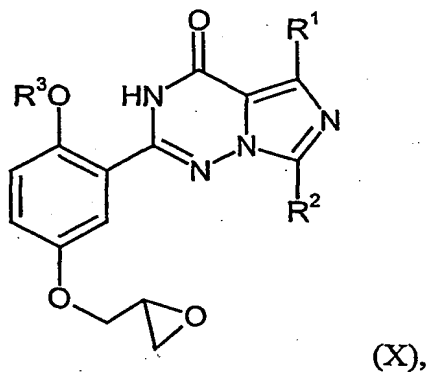


in welcher

R¹, R² und R³ die oben angegebene Bedeutung haben,

5

zunächst durch Umsetzung mit meta-Chlorperbenzoesäure (m-CPBA) in die Verbindungen der allgemeinen Formel (X)



10

in welcher

R¹, R² und R³ die oben angegebene Bedeutung haben,

überführt

15

und abschließend mit den entsprechenden Aminen der allgemeinen Formel (XI)



20

in welcher

R¹⁵ und R¹⁶ die oben angegebene Bedeutung haben,

umsetzt.

5

7. Arzneimittel oder pharmazeutische Zusammensetzung, enthaltend mindestens eine Verbindung der allgemeinen Formel (I) gemäß einem der Ansprüche 1 bis 4 sowie einen oder mehrere pharmakologisch unbedenkliche Hilfs- und Trägerstoffe.

10

8. Arzneimittel oder pharmazeutische Zusammensetzung gemäß Anspruch 7 zur Prophylaxe und/oder Behandlung von Erkrankungen, die im Zusammenhang mit cGMP-regulierten Vorgängen stehen ('cGMP-related diseases').

15

9. Arzneimittel oder pharmazeutische Zusammensetzung gemäß Anspruch 7 oder 8 zur Prophylaxe und/oder Behandlung von kardiovaskulären Erkrankungen, Erkrankungen des Urogenitalsystems sowie cerebrovaskulären Erkrankungen.

20

10. Arzneimittel oder pharmazeutische Zusammensetzung gemäß einem der Ansprüche 7 bis 9 zur Prophylaxe und/oder Behandlung von kardiovaskulären Erkrankungen wie Bluthochdruck, neuronale Hypertonie, stabile und instabile Angina, periphere und kardiale Gefäßerkrankungen, Arrhythmien, thromboembolische Erkrankungen und Ischämien wie Myokardinfarkt, Hirnschlag, transitorische und ischämische Attacken, Angina pectoris, periphere Durchblutungsstörungen, Verhinderung von Restenosen nach Thrombolysetherapie, percutaner transluminaler Angioplastie (PTA), percutan transluminaler Koronarangioplastien (PTCA) und Bypass.

25

30

11. Arzneimittel oder pharmazeutische Zusammensetzung gemäß einem der Ansprüche 7 bis 9 zur Prophylaxe und/oder Behandlung von cerebrovaskulären

Erkrankungen wie cerebrale Ischämie, Hirnschlag, Reperfusionsschäden, Hirntrauma, Ödeme, cerebrale Thrombose, Demenz und Alzheimer'sche Erkrankung.

- 5 12. Arzneimittel oder pharmazeutische Zusammensetzung gemäß einem der Ansprüche 7 bis 9 zur Prophylaxe und/oder Behandlung von Erkrankungen des Urogenitalsystems wie Prostatahypertrophie, Inkontinenz sowie insbesondere erektile Dysfunktion und weibliche sexuelle Dysfunktion.
- 10 13. Arzneimittel oder pharmazeutische Zusammensetzung gemäß einem der Ansprüche 7 bis 12, dadurch gekennzeichnet, dass das Arzneimittel oder die pharmazeutische Zusammensetzung intravenös oder oral appliziert wird.
- 15 14. Verwendung der Verbindungen der allgemeinen Formel (I) gemäß einem der Ansprüche 1 bis 4 zur Herstellung von Arzneimitteln oder pharmazeutischen Zusammensetzungen zur Prophylaxe und/oder Behandlung von Krankheiten.
- 20 15. Verwendung gemäß Anspruch 14 zur Herstellung eines Arzneimittels oder einer pharmazeutischen Zusammensetzung zur Prophylaxe und/oder Behandlung von Erkrankungen, die im Zusammenhang mit cGMP-regulierten Vorgängen stehen ('cGMP-related diseases').
- 25 16. Verwendung gemäß Anspruch 14 oder 15 zur Herstellung eines Arzneimittels oder einer pharmazeutischen Zusammensetzung zur Prophylaxe und/oder Behandlung von kardiovaskulären Erkrankungen, Erkrankungen des Urogenitalsystems sowie cerebrovaskulären Erkrankungen.
- 30 17. Verwendung gemäß einem der Ansprüche 14 bis 16 zur Herstellung eines Arzneimittels oder einer pharmazeutischen Zusammensetzung zur Prophylaxe und/oder Behandlung von kardiovaskulären Erkrankungen wie Bluthochdruck, neuronale Hypertonie, stabile und instabile Angina, periphere und

- 5 kardiale Gefäßerkrankungen, Arrhythmien, thromboembolische Erkrankungen und Ischämien wie Myokardinfarkt, Hirnschlag, transitorische und ischämische Attacken, Angina pectoris, periphere Durchblutungsstörungen, Verhinderung von Restenosen nach Thrombolysetherapie, percutaner transluminaler Angioplastie (PTA), percutan transluminaler Koronarangioplastien (PTCA) und Bypass.
- 10 18. Verwendung gemäß einem der Ansprüche 14 bis 16 zur Herstellung eines Arzneimittels oder einer pharmazeutischen Zusammensetzung zur Prophylaxe und/oder Behandlung von cerebrovaskulären Erkrankungen wie cerebrale Ischämie, Hirnschlag, Reperfusionsschäden, Hirntrauma, Ödeme, cerebrale Thrombose, Demenz und Alzheimer'sche Erkrankung.
- 15 19. Verwendung gemäß einem der Ansprüche 14 bis 16 zur Herstellung eines Arzneimittels oder einer pharmazeutischen Zusammensetzung zur Prophylaxe und/oder Behandlung von Erkrankungen des Urogenitalsystems wie Prostatahypertrophie, Inkontinenz sowie insbesondere erektile Dysfunktion und weibliche sexuelle Dysfunktion.
- 20 20. Verwendung gemäß einem der Ansprüche 14 bis 19, dadurch gekennzeichnet, dass die Arzneimittel oder Zusammensetzungen intravenös oder oral appliziert werden.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 01/01871

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07D487/04 A61K31/53 A61P15/10

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07D A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 99 24433 A (BAYER AG) 20 May 1999 (1999-05-20) cited in the application Zusammenfassung; Ansprüche; Beispiele. ---	1-20
Y	EP 0 526 004 A (PFIZER LTD) 3 February 1993 (1993-02-03) Zusammenfassung; Ansprüche; Seite 26, Testresultate. ---	1-20
Y	WO 94 28902 A (PFIZER LTD) 22 December 1994 (1994-12-22) Zusammenfassung; Ansprüche; Seite 6, Zeile 4 bis Seite 7, Zeile 21. ---	1-20
	--- -/--	



Further documents are listed in the continuation of box C.



Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

A document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

E earlier document but published on or after the international filing date

L document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

O document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

P document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

T later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

X document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

Y document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

* & * document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

20 June 2001

Date of mailing of the international search report

29/06/2001

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tlx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Weisbrod, T

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 01/01871

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	<p>DUMAITRE B ET AL: "SYNTHESIS AND CYCLIC GMP PHOSPHODIESTERASE INHIBITORY ACTIVITY OF A SERIES OF 6-PHENYLPYRAZOLOU3,4-DPYRIMIDONES" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY. WASHINGTON, US, vol. 39, no. 8, 1996, pages 1635-1644, XP000651134 ISSN: 0022-2623 Zusammenfassung; Schema 4; Tabellen 1, 4 und 5.</p> <p>-----</p>	1-20

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

Application No

PCT/01/01871

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9924433	A	20-05-1999	DE 19750085 A	20-05-1999
			DE 19812462 A	30-09-1999
			DE 19840289 A	09-03-2000
			AU 1558799 A	31-05-1999
			BR 9812785 A	10-10-2000
			CN 1278822 T	03-01-2001
			DE 19881732 D	24-08-2000
			DK 200000766 A	09-05-2000
			EP 1049695 A	08-11-2000
			FI 20001086 A	09-05-2000
			GB 2346877 A	23-08-2000
			HR 20000292 A	30-04-2001
			LU 90561 A	01-12-2000
			NO 20002444 A	11-05-2000
			PL 340400 A	29-01-2001
			SE 0001745 A	11-05-2000
			TR 200001338 T	21-08-2000
			ZA 9810297 A	20-05-1999
EP 0526004	A	03-02-1993	AT 159019 T	15-10-1997
			AU 636816 B	06-05-1993
			AU 1954592 A	11-03-1993
			BR 1100029 A	06-06-2000
			BR 9202525 A	16-03-1993
			CA 2073226 A,C	10-01-1993
			CN 1068329 A,B	27-01-1993
			CZ 281316 B	14-08-1996
			DE 69222595 D	13-11-1997
			DE 69222595 T	12-02-1998
			DK 526004 T	03-11-1997
			EG 19978 A	31-10-1996
			ES 2107506 T	01-12-1997
			FI 923157 A	10-01-1993
			FI 980420 A	24-02-1998
			GR 3025424 T	27-02-1998
			HU 9500119 A	28-06-1995
			IE 922222 A	13-01-1993
			IL 102368 A	23-07-1996
			JP 2554824 B	20-11-1996
			JP 5202050 A	10-08-1993
			KR 9511739 B	09-10-1995
			MX 9204021 A	01-07-1993
			NO 180750 B	03-03-1997
			NZ 243472 A	23-12-1993
			PL 170615 B	31-01-1997
			PL 170893 B	28-02-1997
			RU 2114113 C	27-06-1998
			US 5426107 A	20-06-1995
			US 5272147 A	21-12-1993
			ZA 9205084 A	10-01-1994
WO 9428902	A	22-12-1994	AT 163852 T	15-03-1998
			AU 676571 B	13-03-1997
			AU 6797394 A	03-01-1995
			CA 2163446 A,C	22-12-1994
			CN 1124926 A	19-06-1996
			CZ 9503242 A	17-07-1996
			DE 69408981 D	16-04-1998

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

EP 01/01871

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9428902 A		DE 69408981 T	02-07-1998
		DK 702555 T	06-04-1998
		EP 0702555 A	27-03-1996
		ES 2113656 T	01-05-1998
		FI 955911 A	08-12-1995
		GR 3026520 T	31-07-1998
		IL 109873 A	27-12-1998
		IL 121836 A	27-12-1998
		JP 11286444 A	19-10-1999
		JP 11263728 A	28-09-1999
		JP 2925034 B	26-07-1999
		JP 9503996 T	22-04-1997
		LV 12269 A	20-05-1999
		LV 12269 B	20-08-1999
		NO 954757 A	24-11-1995
		NO 20000702 A	24-11-1995
		NO 20000703 A	24-11-1995
		NZ 266463 A	24-03-1997
		PL 311948 A	18-03-1996
		RU 2130776 C	27-05-1999
		ZA 9404018 A	08-12-1995

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
IPK 7 C07D487/04 A61P31/53 A61P15/10

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 C07D A61K A61P

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
Y	WO 99 24433 A (BAYER AG) 20. Mai 1999 (1999-05-20) in der Anmeldung erwähnt Zusammenfassung; Ansprüche; Beispiele. ---	1-20
Y	EP 0 526 004 A (PFIZER LTD) 3. Februar 1993 (1993-02-03) Zusammenfassung; Ansprüche; Seite 26, Testresultate. ---	1-20
Y	WO 94 28902 A (PFIZER LTD) 22. Dezember 1994 (1994-12-22) Zusammenfassung; Ansprüche; Seite 6, Zeile 4 bis Seite 7, Zeile 21. ---	1-20

	-/--	

☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

Y Siehe Anhang Patentfamilie

° Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

A Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

E älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

L* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

O Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

P Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

* T Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

X Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

***Y) Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist**

* & Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

20. Juni 2001

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

29/06/2001

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Weisbrod, T

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 01/01871

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ERGEBENE UNTERLAGEN

Kategorie°	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
Y	<p>DUMAITRE B ET AL: "SYNTHESIS AND CYCLIC GMP PHOSPHODIESTERASE INHIBITORY ACTIVITY OF A SERIES OF 6-PHENYLPYRAZOLOU3,4-DPYRIMIDONES" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY. WASHINGTON, US, Bd. 39, Nr. 8, 1996, Seiten 1635-1644, XP000651134 ISSN: 0022-2623 Zusammenfassung; Schema 4; Tabellen 1, 4 und 5.</p>	1-20

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

nationales Aktenzeichen

PCT/EP 01/01871

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 9924433 A	20-05-1999	DE 19750085 A	20-05-1999
		DE 19812462 A	30-09-1999
		DE 19840289 A	09-03-2000
		AU 1558799 A	31-05-1999
		BR 9812785 A	10-10-2000
		CN 1278822 T	03-01-2001
		DE 19881732 D	24-08-2000
		DK 200000766 A	09-05-2000
		EP 1049695 A	08-11-2000
		FI 20001086 A	09-05-2000
		GB 2346877 A	23-08-2000
		HR 20000292 A	30-04-2001
		LU 90561 A	01-12-2000
		NO 20002444 A	11-05-2000
		PL 340400 A	29-01-2001
		SE 0001745 A	11-05-2000
		TR 200001338 T	21-08-2000
		ZA 9810297 A	20-05-1999
EP 0526004 A	03-02-1993	AT 159019 T	15-10-1997
		AU 636816 B	06-05-1993
		AU 1954592 A	11-03-1993
		BR 1100029 A	06-06-2000
		BR 9202525 A	16-03-1993
		CA 2073226 A,C	10-01-1993
		CN 1068329 A,B	27-01-1993
		CZ 281316 B	14-08-1996
		DE 69222595 D	13-11-1997
		DE 69222595 T	12-02-1998
		DK 526004 T	03-11-1997
		EG 19978 A	31-10-1996
		ES 2107506 T	01-12-1997
		FI 923157 A	10-01-1993
		FI 980420 A	24-02-1998
		GR 3025424 T	27-02-1998
		HU 9500119 A	28-06-1995
		IE 922222 A	13-01-1993
		IL 102368 A	23-07-1996
		JP 2554824 B	20-11-1996
		JP 5202050 A	10-08-1993
		KR 9511739 B	09-10-1995
		MX 9204021 A	01-07-1993
		NO 180750 B	03-03-1997
		NZ 243472 A	23-12-1993
		PL 170615 B	31-01-1997
		PL 170893 B	28-02-1997
		RU 2114113 C	27-06-1998
		US 5426107 A	20-06-1995
		US 5272147 A	21-12-1993
		ZA 9205084 A	10-01-1994
WO 9428902 A	22-12-1994	AT 163852 T	15-03-1998
		AU 676571 B	13-03-1997
		AU 6797394 A	03-01-1995
		CA 2163446 A,C	22-12-1994
		CN 1124926 A	19-06-1996
		CZ 9503242 A	17-07-1996
		DE 69408981 D	16-04-1998

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

nationales Aktenzeichen

PCT/EP 01/01871

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 9428902 A		DE 69408981 T	02-07-1998
		DK 702555 T	06-04-1998
		EP 0702555 A	27-03-1996
		ES 2113656 T	01-05-1998
		FI 955911 A	08-12-1995
		GR 3026520 T	31-07-1998
		IL 109873 A	27-12-1998
		IL 121836 A	27-12-1998
		JP 11286444 A	19-10-1999
		JP 11263728 A	28-09-1999
		JP 2925034 B	26-07-1999
		JP 9503996 T	22-04-1997
		LV 12269 A	20-05-1999
		LV 12269 B	20-08-1999
		NO 954757 A	24-11-1995
		NO 20000702 A	24-11-1995
		NO 20000703 A	24-11-1995
		NZ 266463 A	24-03-1997
		PL 311948 A	18-03-1996
		RU 2130776 C	27-05-1999
		ZA 9404018 A	08-12-1995

Office de la Propriété
Intellectuelle
du Canada

Un organisme
d'Industrie Canada

Canadian
Intellectual Property
Office

An agency of
Industry Canada

= WO 01/64677

CA 2401834 A1 2001/09/07

(21) 2 401 834

(12) DEMANDE DE BREVET CANADIEN
CANADIAN PATENT APPLICATION

(13) A1

(86) Date de dépôt PCT/PCT Filing Date: 2001/02/20

(87) Date publication PCT/PCT Publication Date: 2001/09/07

(85) Entrée phase nationale/National Entry: 2002/08/30

(86) N° demande PCT/PCT Application No.: EP 2001/001871

(87) N° publication PCT/PCT Publication No.: 2001/064677

(30) Priorité/Priority: 2000/03/02 (100 10 067.8) DE

(51) Cl.Int.⁷/Int.Cl.⁷ C07D 487/04, A61K 31/53, A61P 15/10

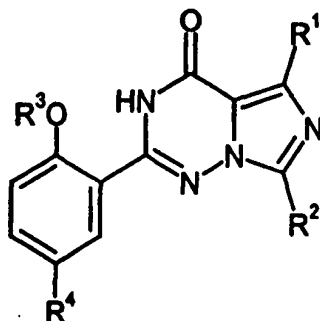
(71) Demandeur/Applicant:
BAYER AKTIENGESELLSCHAFT, DE

(72) Inventeurs/Inventors:
NIEWOHNER, ULRICH, DE;
ES-SAYED, MAZEN, DE;
LAMPE, THOMAS, DE;
HANING, HELMUT, DE;
SCHMIDT, GUNTER, DE;
SCHLEMMER, KARL-HEINZ, DE;
BISCHOFF, ERWIN, DE;

(74) Agent: FETHERSTONHAUGH & CO.

(54) Titre : NOUVELLES IMIDAZOTRIAZINONES ET LEUR UTILISATION

(54) Title: NOVEL IMIDAZOTRIAZINONES AND THE USE THEREOF



(I)

(57) Abrégé/Abstract:

Novel imidazotriazinones of general formula (I), a method for the production and the pharmaceutical use thereof are disclosed.

Canada

<http://opic.gc.ca> · Ottawa-Hull K1A 0C9 · <http://cipo.gc.ca>

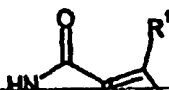
OPIC



CIPO

(72) Inventeurs(suite)/Inventors(continued): DEMBOWSKY, KLAUS, US; PERZBORN, ELISABETH, DE

7 A1



(57) Abstract: Novel imidazotriazinones of general formula (I), a method for the production and the pharmaceutical use thereof are disclosed.

New imidazotriazinones and their use

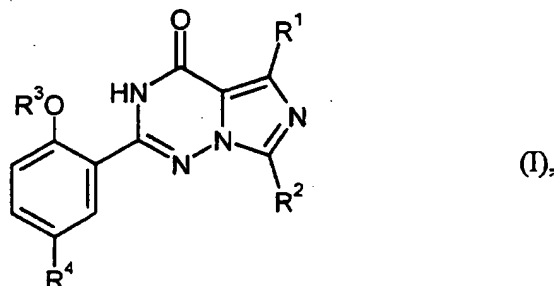
5 The present invention relates to novel imidazotriazinones, to processes for their preparation and to their use as medicaments, in particular as inhibitors of cGMP-metabolizing phosphodiesterases.

10 The published specification DE-OS 2811780 describes imidazotriazines as bronchodilators having spasmolytic activity and inhibitory activity against phosphodiesterases which metabolize cyclic adenosine monophosphate (cAMP-PDEs, nomenclature according to Beavo: PDE III and PDE IV). An inhibitory action against phosphodiesterases which metabolize cyclic guanosine monophosphate [cGMP-PDEs, nomenclature according to Beavo and Reifsnnyder (Trends in Pharmacol. Sci. 11, 150-155, 1990) PDE I, PDE II and PDE V] has not been
15 described. Furthermore, FR-22 13 058, CH-59 46 71, DE-22 55 172, DE-23 64 076 and EP-000 9384 describe imidazotriazinones which do not have a substituted aryl radical in the 2 position and are likewise said to be bronchodilators having cAMP-PDE-inhibitory action.

20 WO-A-99/24433 likewise describes imidazotriazinones as inhibitors of cGMP-metabolizing phosphodiesterase; however, these compounds, by definition, all have a sulfonamide group in the phenyl ring, in the position para to the alkoxy group.

25 An increase in the cGMP concentration can lead to beneficial antiaggregatory, antithrombotic, antiprolific, antivasospastic, vasodilative, natriuretic and diuretic effects. It can influence the short- or long-term modulation of vascular and cardiac inotropy, of the pulse and of cardiac conduction (J. C. Stoclet, T. Keravis, N. Komaz and C. Kugnier, Exp. Opin. Invest. Drugs (1995), 4 (11), 1081-1100). Inhibition of cGMP-PDEs can also enhance erections. Accordingly, such compounds are suitable for
30 treating erectile dysfunction.

The present invention accordingly relates to novel imidazotriazinones of the general formula (I)



in which

5

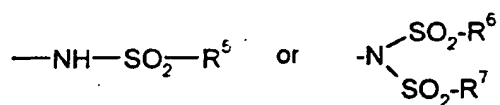
R¹ represents (C₁-C₆)-alkyl,

R² represents (C₃-C₈)-cycloalkyl or (C₁-C₁₂)-alkyl,

10

R³ represents (C₁-C₆)-alkyl,

R⁴ represents a radical of the formulae



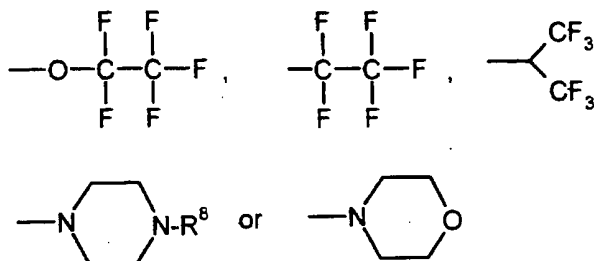
15

in which

R⁵, R⁶ and R⁷ are identical or different and represent vinyl or (C₁-C₆)-alkyl which is optionally substituted up to 3 times by identical or different substituents from the group consisting of trifluoromethyl, halogen, (C₁-C₆)-alkoxy or by radicals of the formulae

20

- 3 -



in which

5 R^8 represents hydrogen or $(\text{C}_1\text{-C}_4)\text{-alkyl}$,

or

10 R^5 , R^6 and/or R^7 represents $(\text{C}_6\text{-C}_{12})\text{-aryl}$ which is optionally substituted up to 3 times by identical or different substituents from the group consisting of halogen, trifluoromethyl, nitro, cyano, carboxyl, $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-alkyl}$ and $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-alkoxy}$

or

15

R^5 represents quinolyl or a 5- to 6-membered aromatic or saturated heterocycle having up to 3 heteroatoms from the group consisting of S, N and O, which heterocycle may optionally be substituted up to 3 times, in the case of an N function also via this N function, by identical or different substituents from

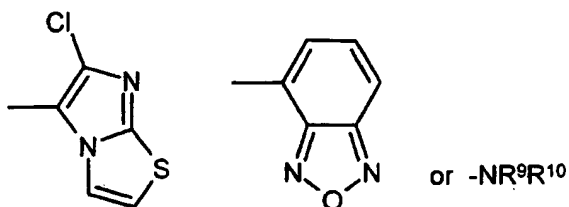
20 the group consisting of halogen and $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-alkyl}$

or

R^5 represents a radical of the formulae

25

- 4 -

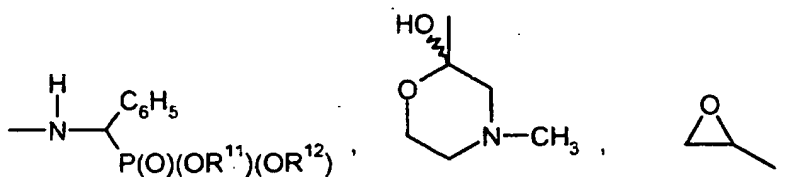


in which

5 R⁹ and R¹⁰ are identical or different and represent hydrogen, (C₁-C₆)-alkyl or phenyl,

or

10 R⁴ represents carboxyl or represents a radical of the formulae



-CO-R¹³ or -O-R¹⁴,

15

in which

R¹¹ and R¹² are identical or different and represent hydrogen or (C₁-C₄)-alkyl,

20

R¹³ represents (C₁-C₆)-alkyl.

R¹⁴ represents (C₁-C₆)-alkyl which is optionally substituted up to 3 times by identical or different substituents from the group consisting of hydroxyl, phenyl or by a radical of the formula -NR¹⁵R¹⁶,

25

- 5 -

in which

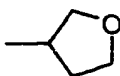
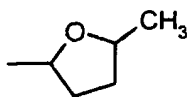
R^{15} and R^{16} are identical or different and represent hydrogen, phenyl or (C₁-C₄)-alkyl which for its part may be substituted by phenyl,

or

R^4 represents a radical of the formula -NH-CO-NR¹⁷R¹⁸,

in which

R^{17} and R^{18} are identical or different and represent hydrogen or (C₁-C₆)-alkyl which is optionally substituted by hydroxyl or by a radical of the formulae



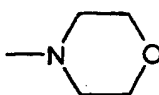
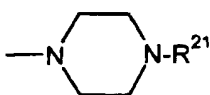
or -NR¹⁹R²⁰,

in which

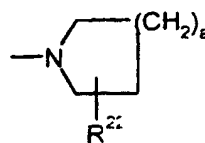
R^{19} and R^{20} are identical or different and represent hydrogen, phenyl or (C₁-C₆)-alkyl

or

R^{17} and R^{18} together with the nitrogen atom to which they are attached form a heterocyclic ring of the formulae



or



- 6 -

in which

R²¹ represents hydrogen or (C₁-C₆)-alkyl,

5

a represents either 1 or 2,

R²² represents hydroxyl or (C₁-C₆)-alkyl which is optionally substituted by hydroxyl,

10 or

R¹⁷ and/or R¹⁸ represent (C₆-C₁₂)-aryl which is optionally substituted by halogen, trifluoroethyl or by -SCF₃,

15 or

R¹⁷ represents hydrogen and

R¹⁸ represents a radical of the formula -SO₂-R²³,

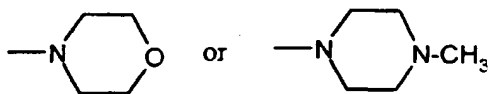
20

in which

R²³ represents (C₁-C₆)-alkyl or (C₆-C₁₂)-aryl which is optionally substituted by halogen,

25

or represents a radical of the formulae



- 7 -

or

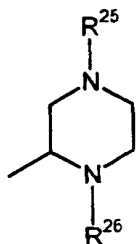
R^4 represents a radical of the formula

5 $-NH-CO-R^{24}$,

in which

R^{24} represents a radical of the formula

10



in which

15 R^{25} and R^{26} are identical or different and represent hydrogen, (C_1-C_6) -alkyl
or (C_1-C_6) -alkoxycarbonyl,

or

20 R^{24} represents (C_1-C_6) -alkyl which is optionally substituted by (C_6-C_{12}) -aryl
which for its part may be substituted by hydroxyl or (C_1-C_6) -alkoxy or

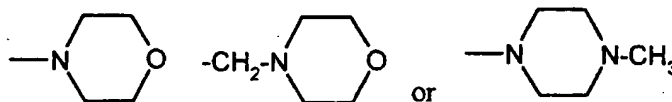
(C_1-C_6) -alkyl optionally substituted by a radical of the formula $-(SO_2)_b-R^{27}$,

25

in which

b represents either 0 or 1 and

R²⁷ represents a radical of the formulae



5

or

R⁴ represents (C₁-C₁₂)-alkyl which is optionally substituted up to 3 times by identical or different radicals from the group consisting of hydroxyl, azide, phenyl or by radicals of the formulae -NR²⁸R²⁹, -O-CO-R³⁰ or -P(O){O-[(C₁-C₆)-alkyl]}₂.

10

in which

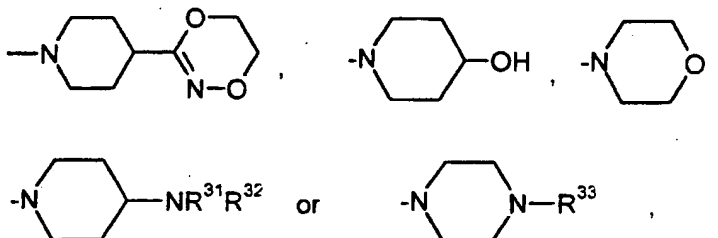
15

R²⁸ and R²⁹ are identical or different and represent hydrogen, phenyl or (C₁-C₆)-alkyl which is optionally substituted by hydroxyl, (C₁-C₆)-alkoxy or phenyl.

or

20

R²⁸ and R²⁹ together with the nitrogen atom to which they are attached form a heterocyclic ring of the formulae



25

in which

R^{31} and R^{32} are identical or different and represent hydrogen or (C₁-C₆)-alkyl

5 R^{33} represents (C₁-C₆)-alkyl, benzyl, (C₁-C₆)-alkoxycarbonyl, (C₁-C₆)-alkylcarbonyl, carboxyl, pyridyl, pyrimidyl or phenyl which is optionally substituted by (C₁-C₆)-alkoxy,

and

10

R^{30} represents (C₁-C₆)-alkyl,

or

15

(C₁-C₁₂)-alkyl optionally substituted by triazolyl which for its part may be substituted up to 2 times by identical or different substituents from the group consisting of halogen, phenyl, tetrahydrofuranyl, tetrahydropyranyl, (C₁-C₆)-alkoxycarbonyl, aminocarbonyl or by (C₁-C₆)-alkyl, where the latter may optionally be substituted by hydroxyl, (C₁-C₆)-alkoxy or by a radical of the formulae $NR^{34}R^{35}$ or $-O-CO-R^{36}$,

20

in which

R^{34} and R^{35} are identical or different and represent hydrogen or (C₁-C₆)-alkyl,

25

R^{36} represents (C₁-C₆)-alkyl,

or

30

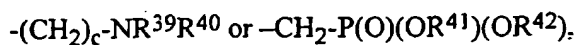
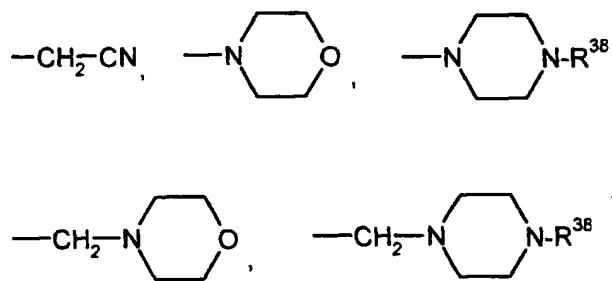
R^4 represents a radical of the formula $-CO-R^{37}$.

- 10 -

in which

R^{37} represents a radical of the formulae

5



10

in which

R^{38} represents hydrogen or $(C_1\text{--}C_6)\text{--alkyl}$,

c represents either 0 or 1,

15

R^{39} and R^{40} are identical or different and represent hydrogen or $(C_1\text{--}C_6)\text{--alkyl}$ which is optionally substituted by hydroxyl,

R^{41} and R^{42} are identical or different and represent $(C_1\text{--}C_6)\text{--alkyl}$,

20

or

R^4 represents a 5-membered heterocycle having up to 3 heteroatoms from the group consisting of S, N and O, which heterocycle is optionally substituted altogether up to 3 times, in the case of an N function also via this N function, by identical or different substituents from the group consisting of halogen,

25

trifluoromethyl or by phenyl which for its part may be mono- or polysubstituted by halogen or trifluoromethyl,

5 and/or is optionally substituted by (C₃-C₆)-cycloalkyl, pyrrol or by (C₁-C₁₂)-alkyl which for its part may be substituted by cyano, trifluoromethyl, (C₁-C₆)-alkoxycarbonyl, (C₁-C₆)-alkoxy, amino or by phenyl or nitro-substituted phenyl,

and/or may optionally be substituted by -NR⁴³R⁴⁴, -NH-CO-CO-R⁴⁵, -NH-CO-R⁴⁶,

-NH-CO-CH₂-R⁴⁷, -CO-R⁴⁸ or $\text{---}\text{N}\begin{array}{c} \text{NH} \\ \text{H} \end{array}\text{---}$,
 $\text{---}\text{N}\begin{array}{c} \text{NH} \\ \text{NH}_2 \end{array}\text{---}$,

10

in which

R⁴³ and R⁴⁴ are identical or different and represent hydrogen, benzyl, (C₁-C₆)-alkyl or phenyl which is optionally substituted by halogen or trifluoromethyl,

15

R⁴⁵ represents (C₁-C₆)-alkoxy,

R⁴⁶ represents (C₁-C₆)-alkyl or phenyl.

20 R⁴⁷ represents hydroxyl, (C₁-C₆)-alkoxy or a radical of the formula -O-CO-R⁴⁹,

in which

R⁴⁹ represents (C₁-C₄)-alkyl

25

R⁴⁸ represents a radical of the formula -CH₂-CN or phenyl which is optionally substituted by halogen, trifluoromethyl or (C₁-C₆)-alkoxy.

and their tautomers and their pharmaceutically acceptable salts, hydrates and
 30 prodrugs.

Depending on the substitution pattern, the compounds of the general formula (I) according to the invention may exist in stereoisomeric forms which are either like image and mirror image (enantiomers), or which are not like image and mirror image (diastereomers). The invention relates both to the enantiomers or diastereomers and to their respective mixtures. The racemic forms can, just like the diastereomers, be separated in a known manner into the stereoisomerically uniform constituents.

Certain compounds of the general formula (I) may furthermore be present in tautomeric forms. This is known to the person skilled in the art, and such compounds are also within the scope of the invention.

Physiologically acceptable, i.e. pharmaceutically acceptable, salts can be salts of the compounds according to the invention with inorganic or organic acids. Preference is given to salts with inorganic acids such as, for example, hydrochloric acid, hydrobromic acid, phosphoric acid or sulfuric acid, or salts with organic carboxylic or sulfonic acids such as, for example, acetic acid, propionic acid, maleic acid, fumaric acid, malic acid, citric acid, tartaric acid, lactic acid, benzoic acid, or methanesulfonic acid, ethanesulfonic acid, benzenesulfonic acid, toluenesulfonic acid or naphthalenedisulfonic acid.

Pharmaceutically acceptable salts that may be mentioned are also salts with customary bases, such as, for example, alkali metal salts (for example sodium salts or potassium salts), alkaline earth metal salts (for example calcium salts or magnesium salts) or ammonium salts derived from ammonia or organic amines such as, for example, diethylamine, triethylamine, ethyldiisopropylamine, procaine, dibenzylamine, N-methylmorpholine, dihydroabietylamine or methylpiperidine.

"Hydrates" according to the invention are those forms of the compounds of the above general formula (I) which, in solid or liquid state, form a molecular compound (solvate) with water by hydration. In the hydrates, the water molecules form an adduct by

intramolecular forces, in particular hydrogen bonds. Solid hydrates contain water as water of crystallization in stoichiometric ratios, it not being necessary for the water molecules to be equivalent with respect to their binding state. Examples of hydrates are sesquihydrates, monohydrates, dihydrates or trihydrates. Also suitable are the hydrates of salts of the compounds according to the invention.

"Prodrugs" according to the invention are forms of the compounds of the above general formula (I) which, for their part, may be biologically active or inactive, but which can be converted into the corresponding biologically active form (for example metabolically, solvolitically or by other means).

(C₁-C₁₂)-Alkyl denotes a straight-chain or branched alkyl radical having 1 to 12 carbon atoms. Examples which may be mentioned are: methyl, ethyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, isobutyl, tert-butyl, n-pentyl and n-hexyl. Derived from this definition are, in an analogous manner, the corresponding alkyl groups having fewer carbon atoms, such as, for example, (C₁-C₆)-alkyl and (C₁-C₄)-alkyl. Generally, preference is given to (C₁-C₄)-alkyl.

(C₃-C₈)-Cycloalkyl denotes a cyclic alkyl radical having 3 to 8 carbon atoms. Examples which may be mentioned are: cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl, cycloheptyl or cyclooctyl. Derived from this definition are, in an analogous manner, the corresponding cycloalkyl groups having fewer carbon atoms, such as, for example, (C₃-C₅)-cycloalkyl. Preference is given to cyclopropyl, cyclopentyl and cyclohexyl.

(C₁-C₆)-Alkoxy denotes a straight-chain or branched alkoxy radical having 1 to 6 carbon atoms. Examples which may be mentioned are: methoxy, ethoxy, n-propoxy, isopropoxy, n-butoxy, isobutoxy, tert-butoxy, n-pentoxy and n-hexoxy. Derived from this definition are, in an analogous manner, the corresponding alkoxy groups having fewer carbon atoms, such as, for example, (C₁-C₆)-alkoxy and (C₁-C₄)-alkoxy. In general, preference is given to (C₁-C₄)-alkoxy.

Also derived from this definition is the meaning of the corresponding component of other, more complex substituents, such as, for example, alkoxycarbonyl.

5 (C₆-C₁₂)-Aryl denotes an aromatic radical having 6 to 12 carbon atoms. Examples which may be mentioned are: phenyl and naphthyl.

10 5- to 6-membered aromatic or saturated heterocycle having up to 3 heteroatoms from the group consisting of S, N and O denotes either a heteroaromatic radical which is attached via a ring carbon atom of the heteroaromatic compound or, if appropriate, also via a ring nitrogen atom of the heteroaromatic compound; examples which may be mentioned are: pyridyl, pyrimidyl, pyridazinyl, pyrazinyl, thienyl, furyl, pyrrolyl, pyrazolyl, imidazolyl, thiazolyl, oxazolyl or isoxazolyl, preference being given to pyridyl, pyrimidyl, pyridazinyl, furyl and thienyl, or denotes a saturated heterocycle which is attached via a ring carbon atom or a ring nitrogen atom, or denotes a (C₅-C₆)-
15 cycloalkyl radical as mentioned above; examples which may be mentioned are: tetrahydrofuryl, pyrrolidinyl, piperidinyl, piperazinyl, morpholinyl, thiomorpholinyl, cyclopentyl and cyclohexyl, piperidinyl, morpholinyl and pyrrolidinyl being preferred.

20 Preference is given to compounds of the general formula (I) according to the invention

in which

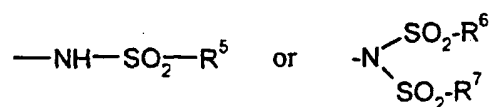
25 R¹ represents (C₁-C₄)-alkyl,

R² represents cyclopentyl, cycloheptyl or (C₁-C₁₀)-alkyl,

R³ represents (C₁-C₄)-alkyl,

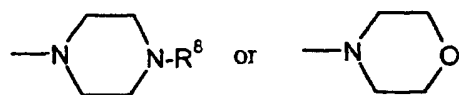
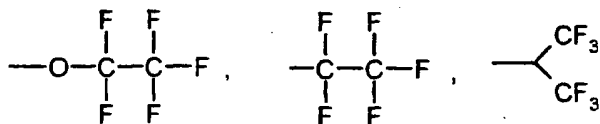
30 R⁴ represents a radical of the formulae

- 15 -



in which

- 5 R^5 , R^6 and R^7 are identical or different and represent vinyl or (C₁-C₄)-alkyl which is optionally substituted up to 3 times by identical or different substituents from the group consisting of trifluoromethyl, chlorine, (C₁-C₄)-alkoxy or by radicals of the formulae



10

in which

R^8 represents hydrogen, methyl or ethyl,

15 or

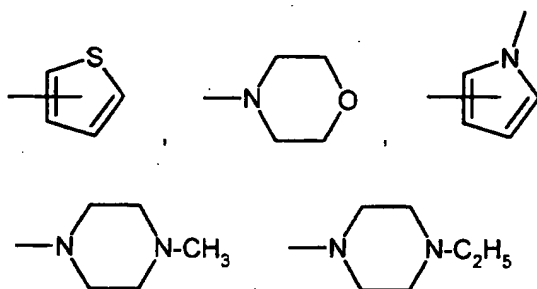
R^5 , R^6 and/or R^7 represent phenyl which is optionally substituted up to 3 times by identical or different substituents from the group consisting of halogen, trifluoromethyl, nitro, cyano, carboxyl, (C₁-C₄)-alkyl and (C₁-C₄)-alkoxy

20

or

R^5 represents quinolyl or a radical of the formulae

- 16 -

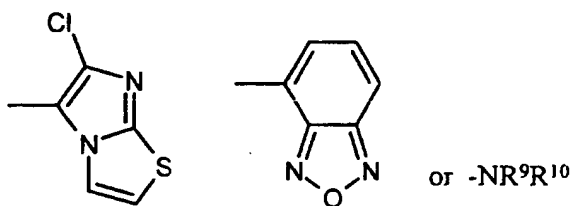


which may optionally be substituted up to 2 times by identical or different substituents from the group consisting of chlorine and (C₁-C₄)-alkyl

5

or

R⁵ represents a radical of the formulae



10

in which

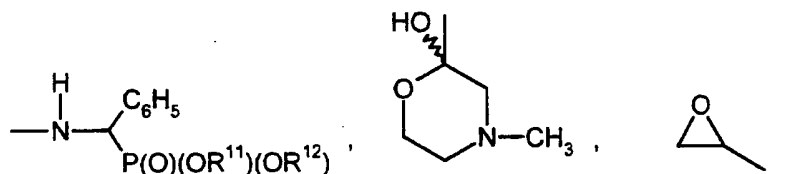
R⁹ and R¹⁰ are identical or different and represent hydrogen, (C₁-C₆)-alkyl or phenyl,

15

or

- 17 -

R⁴ represents carboxyl or represents a radical of the formulae



5 -CO-R¹³ or -O-R¹⁴,

in which

R¹¹ and R¹² are identical or different and represent hydrogen or (C₁-C₄)-alkyl,

10

R¹³ represents (C₁-C₄)-alkyl,

R¹⁴ represents (C₁-C₄)-alkyl which is optionally substituted up 3 times by identical or different substituents from the group consisting of hydroxyl, phenyl or by a radical of the formula -NR¹⁵R¹⁶,

15

in which

R¹⁵ and R¹⁶ are identical or different and represent hydrogen, phenyl or (C₁-C₄)-alkyl which for its part may be substituted by phenyl,

20

or

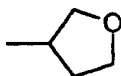
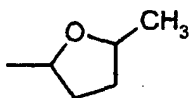
R⁴ represents a radical of the formula -NH-CO-NR¹⁷R¹⁸,

25

in which

- 18 -

R¹⁷ and R¹⁸ are identical or different and represent hydrogen or (C₁-C₄)-alkyl which is optionally substituted by hydroxyl or by a radical of the formulae

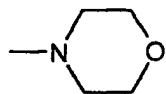


or -NR¹⁹R²⁰,

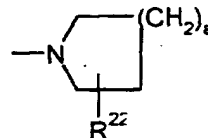
in which

R¹⁹ and R²⁰ are identical or different and represent hydrogen, phenyl or (C₁-C₄)-alkyl
or

R¹⁷ and R¹⁸ together with the nitrogen atom to which they are attached form a heterocyclic ring of the formulae



or



in which

R²¹ represents hydrogen or (C₁-C₄)-alkyl,

a represents either 1 or 2,

R²² represents hydroxyl or (C₁-C₄)-alkyl which is optionally substituted by hydroxyl,

or

- 19 -

R¹⁷ and/or R¹⁸ represent phenyl which is optionally substituted by chlorine, trifluoroethyl or by -SCF₃

or

5

R¹⁷ represents hydrogen and

R¹⁸ represents a radical of the formula -SO₂-R²³,

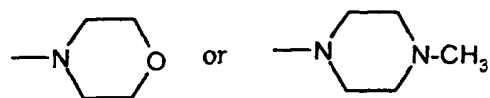
10

in which

R²³ represents (C₁-C₄)-alkyl or phenyl which is optionally substituted by halogen,

15

or represents a radical of the formulae



or

20

R⁴ represents a radical of the formula

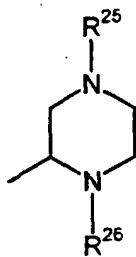
-NH-CO-R²⁴,

25

in which

R²⁴ represents a radical of the formula

- 20 -



in which

5 R^{25} and R^{26} are identical or different and represent hydrogen, (C_1-C_4) -alkyl or (C_1-C_4) -alkoxycarbonyl,

or

10 R^{24} represents (C_1-C_4) -alkyl which is optionally substituted by phenyl which for its part may be substituted by hydroxyl or (C_1-C_4) -alkoxy or

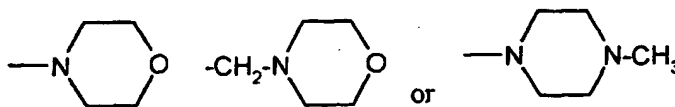
(C_1-C_4) -alkyl optionally substituted by a radical of the formula $-(SO_2)_b-R^{27}$,

15 in which

b represents either 0 or 1 and

R^{27} represents a radical of the formulae

20



or

- 21 -

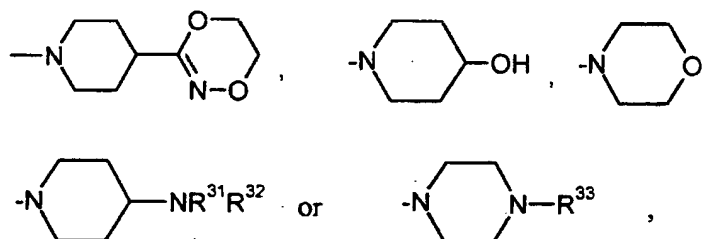
R⁴ represents (C₁-C₁₁)-alkyl which is optionally substituted up to 3 times by identical or different substituents from the group consisting of hydroxyl, azide, phenyl or by radicals of the formulae -NR²⁸R²⁹, -O-CO-R³⁰ or -P(O){O-[(C₁-C₆)-alkyl]}₂.

in which

R²⁸ and R²⁹ are identical or different and represent hydrogen, phenyl or (C₁-C₄)-alkyl which is optionally substituted by hydroxyl, (C₁-C₄)-alkoxy or phenyl,

or

R²⁸ and R²⁹ together with the nitrogen atom to which they are attached form a heterocyclic ring of the formulae



in which

R³¹ and R³² are identical or different and represent hydrogen or (C₁-C₄)-alkyl

R³³ represents (C₁-C₄)-alkyl, benzyl, (C₁-C₄)-alkoxycarbonyl, (C₁-C₄)-alkylcarbonyl, carboxyl, pyridyl, pyrimidyl or phenyl which is optionally substituted by (C₁-C₄)-alkoxy,

and

R³⁰ represents (C₁-C₆)-alkyl,

or

5

(C₁-C₁₁)-alkyl is optionally substituted by triazolyl which for its part may be substituted up to 2 times by identical or different substituents from the group consisting of halogen, phenyl, tetrahydrofuranyl, tetrahydropyranyl, (C₁-C₄)-alkoxycarbonyl, aminocarbonyl or by (C₁-C₄)-alkyl, where the latter may
10 optionally be substituted by hydroxyl, (C₁-C₄)-alkoxy or by a radical of the formulae NR³⁴R³⁵ or -O-CO-R³⁶,

in which

15

R³⁴ and R³⁵ are identical or different and represent hydrogen or (C₁-C₄)-alkyl,

R³⁶ represents (C₁-C₄)-alkyl,

20

or

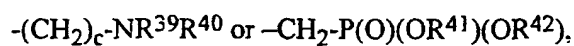
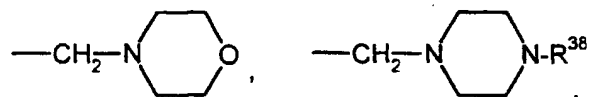
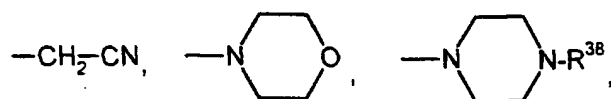
R⁴ represents a radical of the formula -CO-R³⁷,

in which

25

R³⁷ represents a radical of the formulae

- 23 -



5 in which

R^{38} represents hydrogen or $(\text{C}_1\text{-C}_4)\text{-alkyl}$,

c represents either 0 or 1,

10

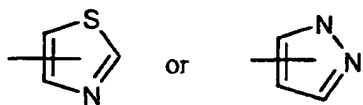
R^{39} and R^{40} are identical or different and represent hydrogen or $(\text{C}_1\text{-C}_4)\text{-alkyl}$
which is optionally substituted by hydroxyl,

R^{41} and R^{42} are identical or different and represent $(\text{C}_1\text{-C}_4)\text{-alkyl}$.

15

or

R^4 represents a radical of the formula



20

which is optionally substituted altogether up to 3 times, in the case of the
pyrazole also via the N function, by identical or different substituents from the

- 24 -

group consisting of chlorine, trifluoromethyl or by phenyl which for its part may be mono- or polysubstituted by chlorine or trifluoromethyl,

and/or is optionally substituted by cyclopentyl, cyclohexyl, pyrrol or by (C₁-C₁₂)-alkyl which for its part may be substituted by cyano, trifluoromethyl, (C₁-C₄)-alkoxycarbonyl, (C₁-C₄)-alkoxy, amino or by phenyl or nitro-substituted phenyl,

and/or may optionally be substituted by -NR⁴³R⁴⁴, -NH-CO-CO-R⁴⁵, -NH-CO-R⁴⁶,

-NH-CO-CH₂-R⁴⁷, -CO-R⁴⁸ or $\begin{array}{c} \text{NH} \\ \diagup \\ \text{---N---} \\ \diagdown \\ \text{H} \quad \text{NH}_2 \end{array}$,

10

in which

R⁴³ and R⁴⁴ are identical or different and represent hydrogen, benzyl, (C₁-C₄)-alkyl or phenyl which is optionally substituted by halogen or trifluoromethyl,

15

R⁴⁵ represents (C₁-C₅)-alkoxy,

R⁴⁶ represents (C₁-C₅)-alkyl or phenyl,

20 R⁴⁷ represents hydroxyl, (C₁-C₄)-alkoxy or a radical of the formula -O-CO-R⁴⁹,

in which

R⁴⁹ represents (C₁-C₃)-alkyl

25

R⁴⁸ represents a radical of the formula -CH₂-CN or phenyl which is optionally substituted by chlorine, trifluoromethyl or (C₁-C₄)-alkoxy,

and their tautomers and their pharmaceutically acceptable salts, hydrates and prodrugs.

30

Particular preference is given to compounds of the general formula (I) according to the invention,

5 in which

R^1 represents (C_1-C_4) -alkyl,

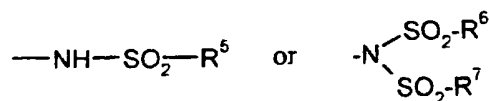
R^2 represents cyclopentyl, cyclohexyl, cycloheptyl or (C_1-C_{10}) -alkyl,

10

R^3 represents (C_1-C_4) -alkyl,

R^4 represents a radical of the formulae

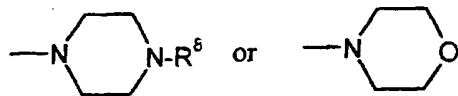
15



in which

20

R^5 , R^6 and R^7 are identical or different and represent vinyl or (C_1-C_4) -alkyl which is optionally substituted up to 3 times by identical or different substituents from the group consisting of trifluoromethyl, chlorine, (C_1-C_4) -alkoxy or by radicals of the formulae



25

in which

R^8 represents hydrogen, methyl or ethyl.

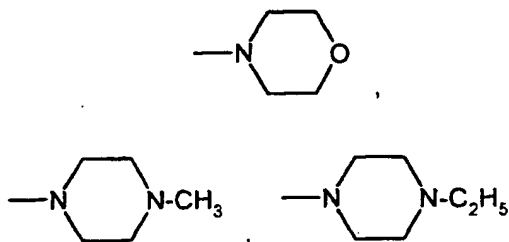
- 26 -

or

R⁵, R⁶ and/or R⁷ represent phenyl which is optionally substituted up to 3 times by identical or different substituents from the group consisting of halogen, cyano, (C₁-C₄)-alkyl and (C₁-C₄)-alkoxy

or

R⁵ represents a radical of the formulae



which may optionally be substituted up to 2 times by identical or different substituents from the group consisting of chlorine and (C₁-C₄)-alkyl

or

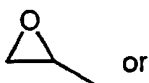
R⁵ represents a radical of the formula -NR⁹R¹⁰,

in which

R⁹ and R¹⁰ are identical or different and represent hydrogen, (C₁-C₄)-alkyl or phenyl,

or

R⁴ represents carboxyl or represents a radical of the formulae



-CO-R¹³ or -O-R¹⁴,

5

in which

R¹³ represents (C₁-C₄)-alkyl,

10

R¹⁴ represents (C₁-C₄)-alkyl which is optionally substituted up to 3 times by identical or different substituents from the group consisting of hydroxyl or by a radical of the formula -NR¹⁵R¹⁶,

in which

15

R¹⁵ and R¹⁶ are identical or different and represent hydrogen or (C₁-C₄)-alkyl which for its part may be substituted by phenyl,

or

20

R⁴ represents a radical of the formula -NH-CO-NR¹⁷R¹⁸,

in which

R¹⁷ and R¹⁸ are identical or different and represent hydrogen or (C₁-C₄)-alkyl which is optionally substituted by hydroxyl.

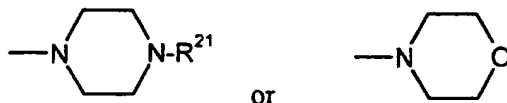
25

or

R¹⁷ and R¹⁸ together with the nitrogen atom to which they are attached form a heterocyclic ring of the formulae

30

- 28 -



in which

5

R²¹ represents hydrogen or (C₁-C₄)-alkyl,

or

10 R¹⁷ and/or R¹⁸ represent phenyl which is optionally substituted by chlorine, trifluoroethyl or by -SCF₃

or

15 R¹⁷ represents hydrogen and

R¹⁸ represents a radical of the formula -SO₂-R²³,

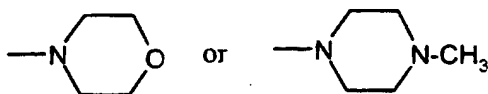
in which

20

R²³ represents (C₁-C₄)-alkyl or phenyl which is optionally substituted by halogen,

or represents a radical of the formulae

25



or

- 29 -

R^4 represents a radical of the formula



5

in which

R^{24} represents (C_1-C_4) -alkyl which is optionally substituted by phenyl which for its part may be substituted by hydroxyl or (C_1-C_4) -alkoxy or

10

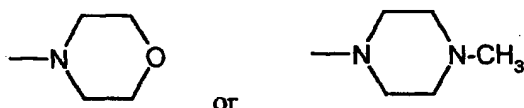
(C_1-C_4) -alkyl is optionally substituted by a radical of the formula $-(\text{SO}_2)_b-R^{27}$,

in which

15

b represents either 0 or 1 and

R^{27} represents a radical of the formulae



20

or

R^4 represents (C_1-C_6) -alkyl which is optionally substituted up to 3 times by identical or different substituents from the group consisting of hydroxyl, phenyl or by radicals of the formulae $-\text{NR}^{28}\text{R}^{29}$ or $-\text{O}-\text{CO}-\text{R}^{30}$,

25

in which

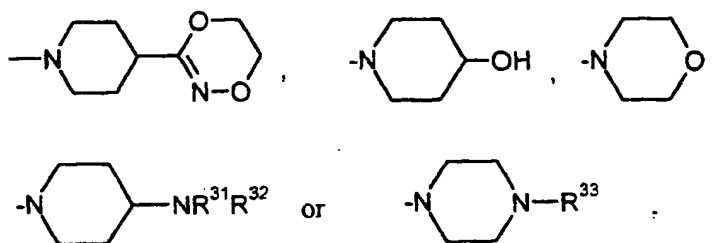
- 30 -

R²⁸ and R²⁹ are identical or different and represent hydrogen, phenyl or (C₁-C₄)-alkyl which is optionally substituted by hydroxyl, (C₁-C₄)-alkoxy or phenyl.

5

or

R²⁸ and R²⁹ together with the nitrogen atom to which they are attached form a heterocyclic ring of the formulae



10

in which

R³¹ and R³² are identical or different and represent hydrogen or (C₁-C₄)-alkyl

15

R³³ represents (C₁-C₄)-alkyl, benzyl, (C₁-C₄)-alkoxycarbonyl, (C₁-C₄)-alkylcarbonyl, carboxyl, pyridyl, pyrimidyl or phenyl which is optionally substituted by (C₁-C₄)-alkoxy.

20

and

R³⁰ represents (C₁-C₆)-alkyl.

or

25

(C₁-C₆)-alkyl is optionally substituted by triazolyl which for its part may optionally be substituted up to 2 times by identical or different substituents

- 31 -

from the group consisting of (C₁-C₄)-alkyl, where the latter may optionally be substituted by hydroxyl or (C₁-C₄)-alkoxy,

in which

5

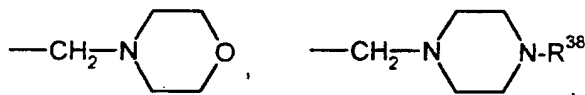
or

R⁴ represents a radical of the formula -CO-R³⁷,

10

in which

R³⁷ represents a radical of the formulae



15

or -(CH₂)_c-NR³⁹R⁴⁰,

in which

20

R³⁸ represents hydrogen or (C₁-C₄)-alkyl,

c represents either 0 or 1,

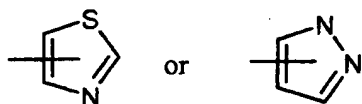
R³⁹ and R⁴⁰ are identical or different and represent hydrogen or (C₁-C₄)-alkyl

25

which is optionally substituted by hydroxyl.

or

R⁴ represents a radical of the formula



which is optionally substituted altogether up to 3 times, in the case of the pyrazole also via the N function, by identical or different substituents from the group consisting of trifluoromethyl or by phenyl which for its part may be mono- or polysubstituted by chlorine or trifluoromethyl,

10 and/or is optionally substituted by cyclopentyl, cyclohexyl or by (C₁-C₆)-alkyl which for its part may be substituted by (C₁-C₄)-alkoxy, amino or by phenyl,

and/or may optionally be substituted by -NR⁴³R⁴⁴, -NH-CO-R⁴⁶, -NH-CO-CH₂-R⁴⁷
15 or -CO-R⁴⁸,

in which

R⁴³ and R⁴⁴ are identical or different and represent hydrogen, benzyl, (C₁-C₄)-alkyl
20 or phenyl which is optionally substituted by halogen or trifluoromethyl,

R⁴⁶ represents (C₁-C₄)-alkyl or phenyl,

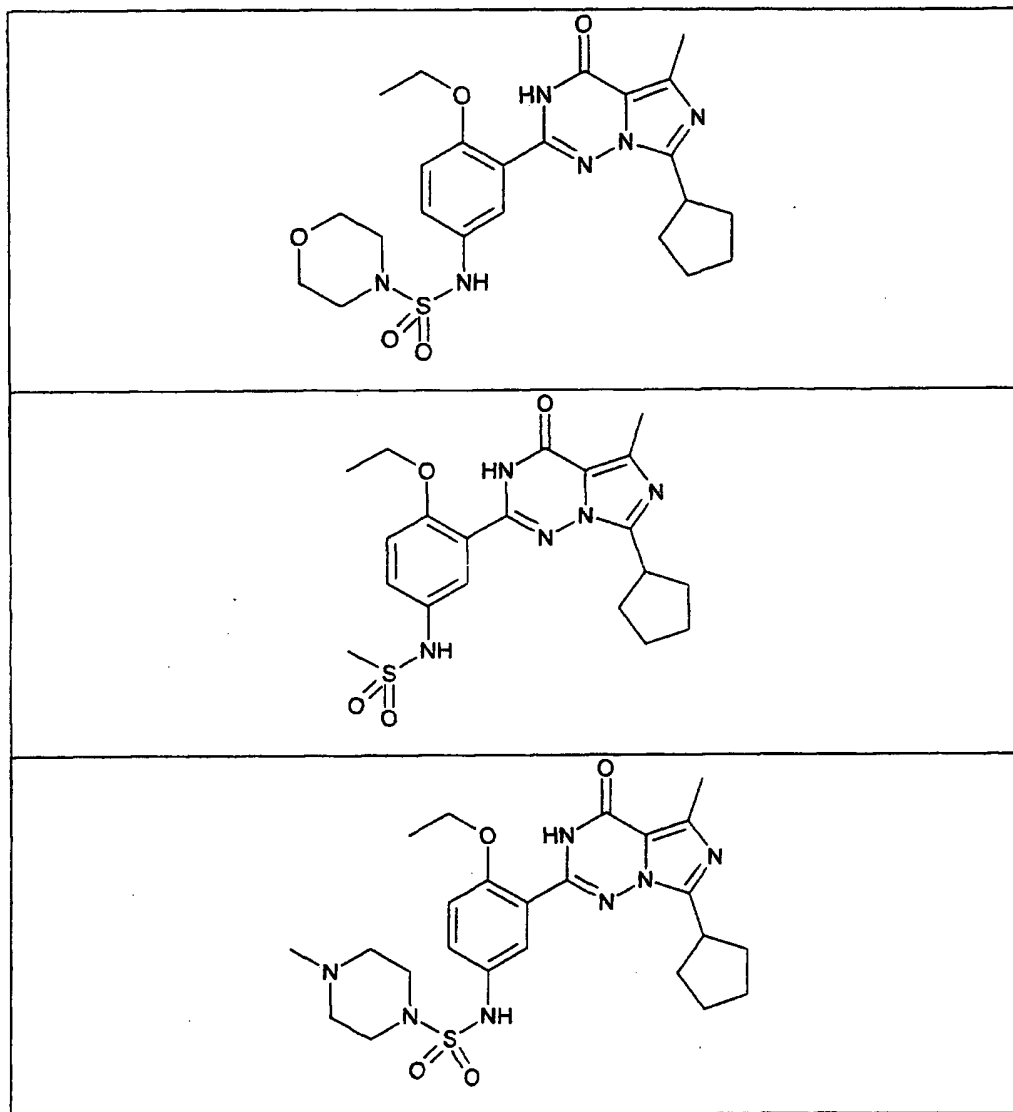
R⁴⁷ represents hydroxyl or (C₁-C₄)-alkoxy.

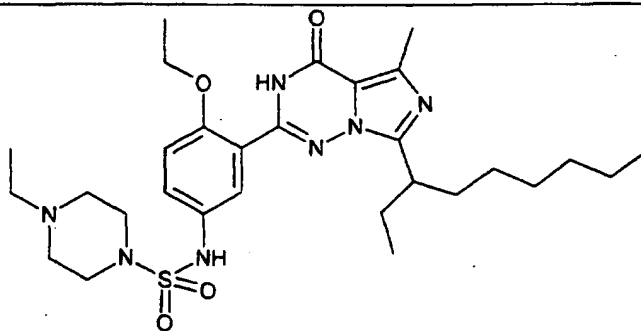
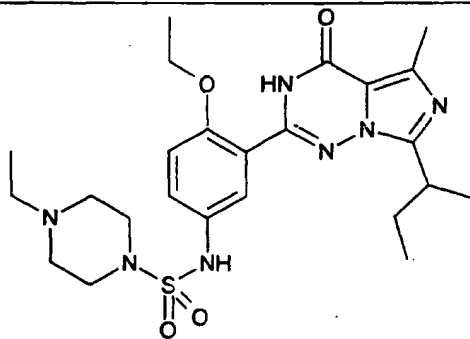
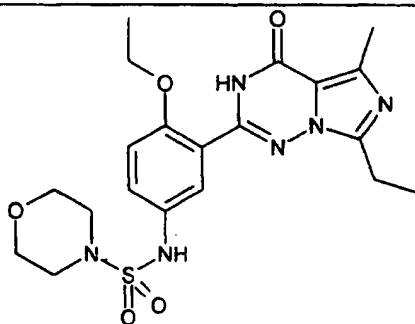
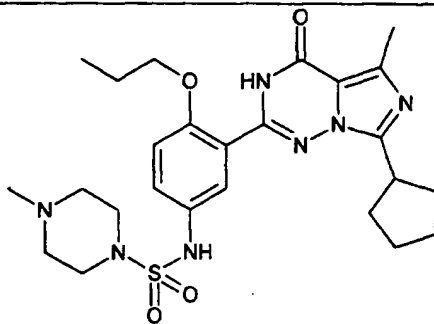
25 R⁴⁸ represents phenyl which is optionally substituted by chlorine, trifluoromethyl or (C₁-C₄)-alkoxy,

and their tautomers and their pharmaceutically acceptable salts, hydrates and prodrugs.

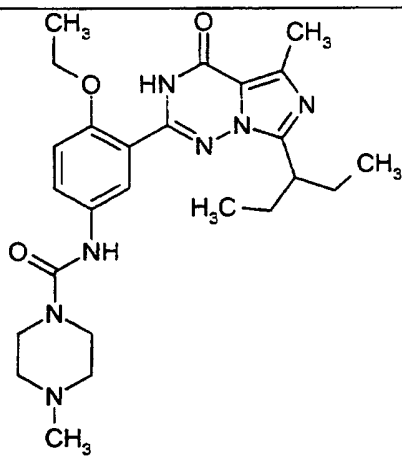
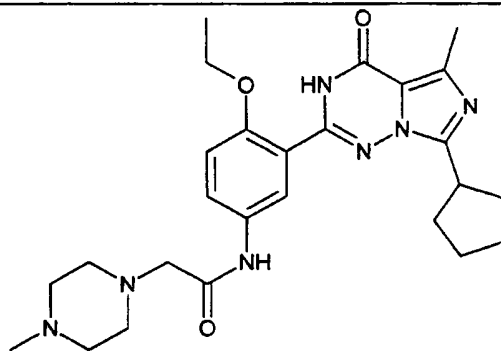
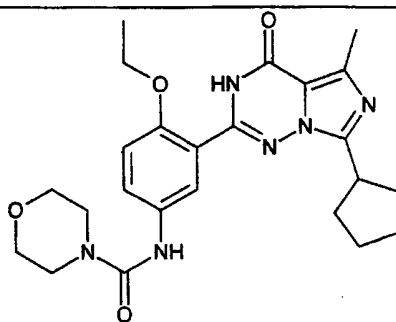
Very particular preference is given to the compounds according to the invention having the structures below:

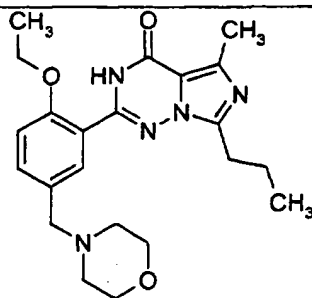
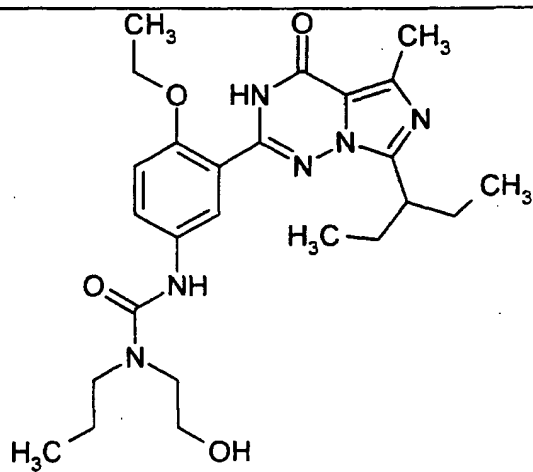
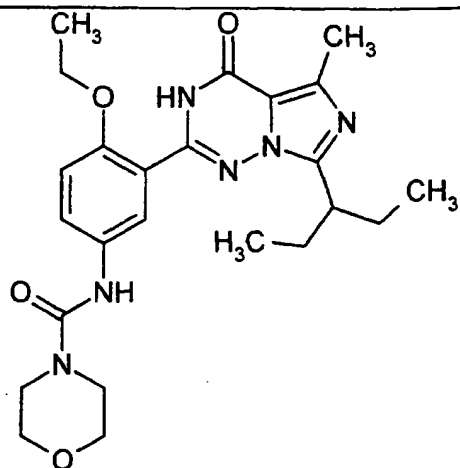
5



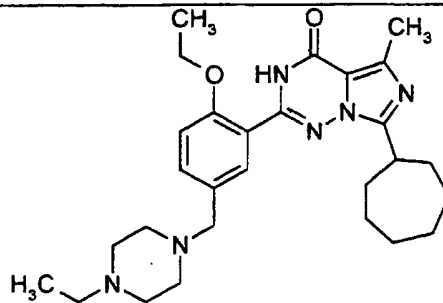
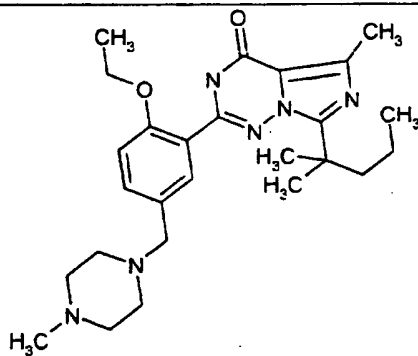
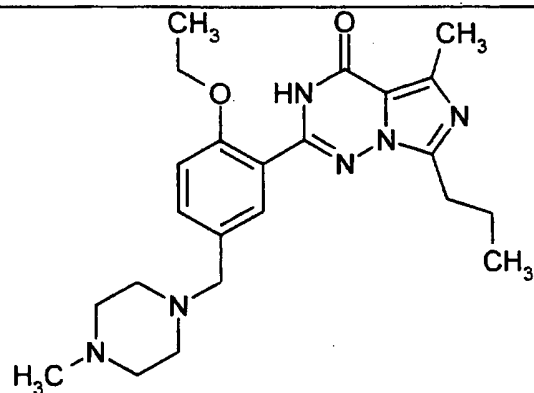
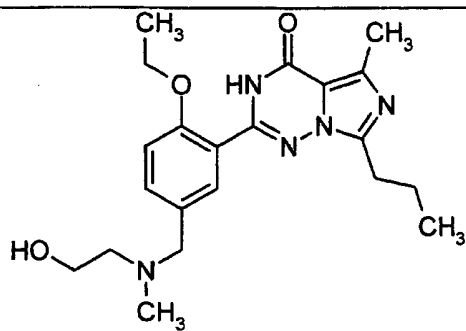


- 35 -

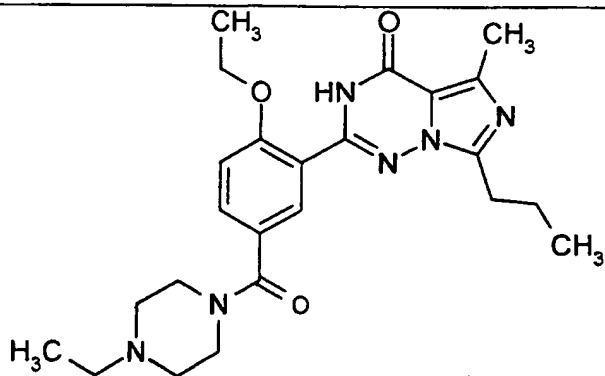
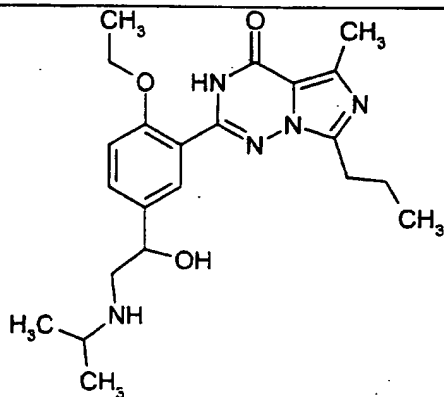
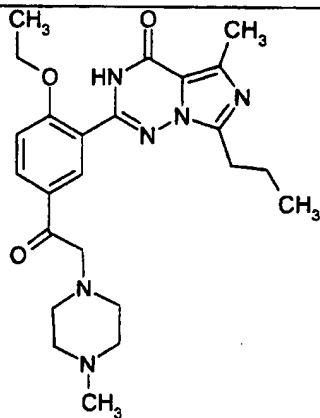




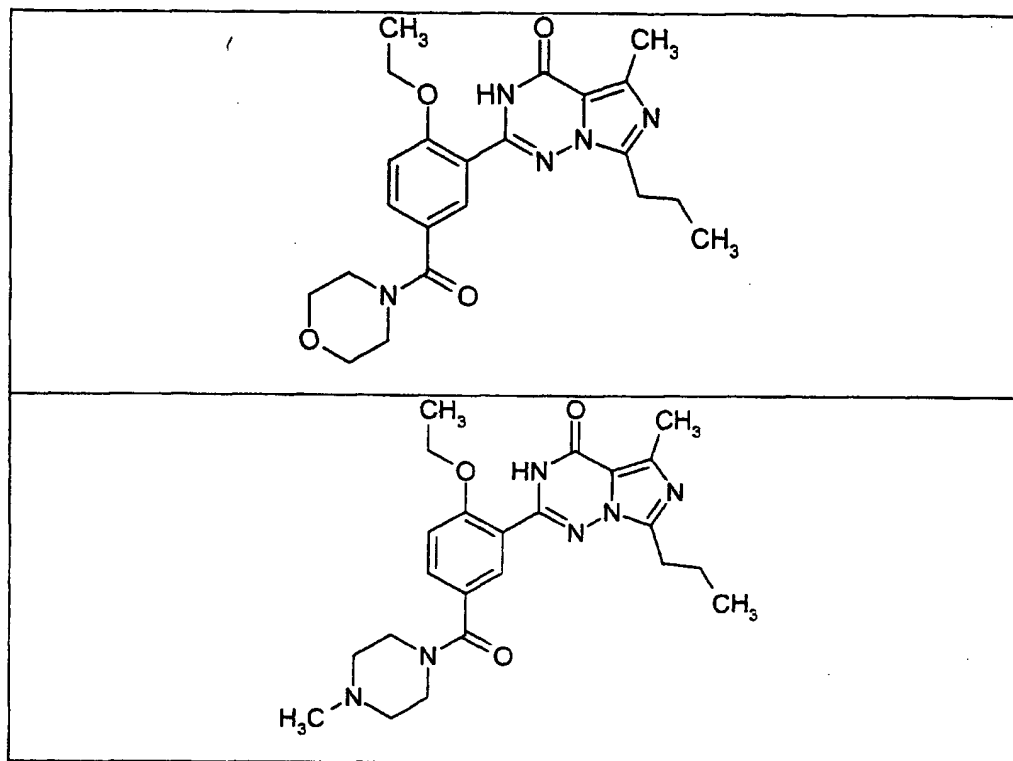
- 37 -



- 38 -



- 39 -

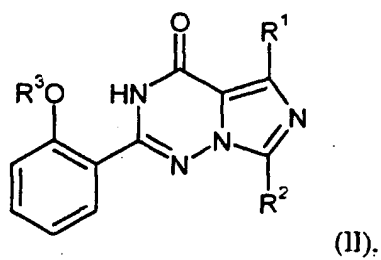


and their tautomers and their pharmaceutically acceptable salts, hydrates and prodrugs.

5 The compounds of the general formula (I) according to the invention are obtained when

[A] in the case that R^4 is a radical as defined above which is attached via a nitrogen atom, compounds of the general formula (II)

10

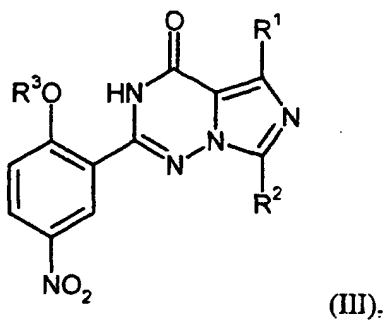


in which

- 40 -

R^1 , R^2 and R^3 are as defined above

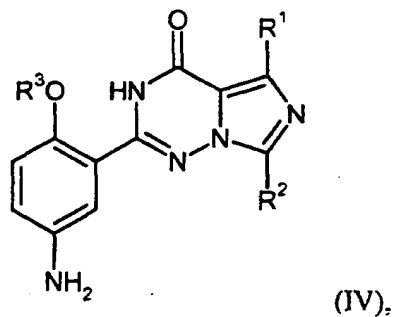
are initially converted, by reaction with HNO_3/CF_3CO_2H , into the compounds of the
5 general formula (III)



in which

10 R^1 , R^2 and R^3 are as defined above,

in a next step reduced with $H_2/Pd-C$ to give amines of the general formula (IV)



15 in which

R^1 , R^2 and R^3 are as defined above,

and

20

- 41 -

finally reacted with compounds of the general formula (V)

A - D (V),

in which

5

if

A represents the radicals R^5 , R^6 or R^7 listed above under R^4 ,

10

D represents the radical $-\text{SO}_2\text{Cl}$,

and if

A represents the radical R^{24} listed above under R^4 ,

15

D represents the radical $-\text{CO}-\text{Cl}$

and if

20

A represents the radicals R^{17} or R^{18} listed above under R^4 ,

D represents the radicals $-\text{NH}-\text{CO}-\text{Cl}$, $-\text{N}=\text{C}=\text{O}$ or $-\text{SO}_2-\text{N}=\text{C}=\text{O}$,

in inert solvents, if appropriate in the presence of a base and/or an auxiliary,

25

or

[B] if R^4 represents a radical as defined above which is attached via $-\text{NH}-\text{CO}$,
alternatively compounds of the general formula (IV) are initially reacted with a
bifunctional spacer B and then with compounds of the general formula (VI)

30

- 42 -



in which

if

5

B denotes a radical of the formula $\text{Cl-CH}_2\text{-CO-Cl}$,

R^{49} and R^{50} together with the nitrogen atom to which they are attached are within the scope of the meaning of R^{27} given above,

10

and if

B denotes a radical of the formula Cl-CO-OCCl_3 ,

15

R^{49} and R^{50} are within the scope of the meanings of R^{17} and R^{18} given above,

and if

B denotes a radical of the formula $\text{ClSO}_2\text{-N=C=O}$,

20

R^{49} and R^{50} together with the nitrogen atom to which they are attached are within the scope of the meaning of R^{23} given above,

if appropriate in an inert solvents,

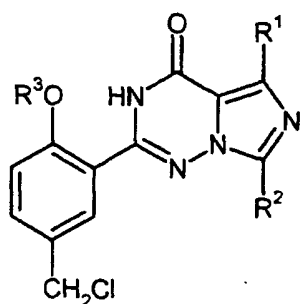
25

or

[C] if R^4 represents a radical as defined above which is attached via a carbon atom, compounds of the general formula (II) are initially converted by reaction with formaldehyde/ HCl into the compounds of the general formula (VII)

30

- 43 -



(VII),

in which

R^1 , R^2 and R^3 are as defined above,

5

and then, by methods familiar to the person skilled in the art, reacted

- with amines to give the corresponding benzylamines,
- 10 • with phosphites to give the corresponding phosphonates,
- with azide and subsequently alkynes to give the corresponding triazoles,

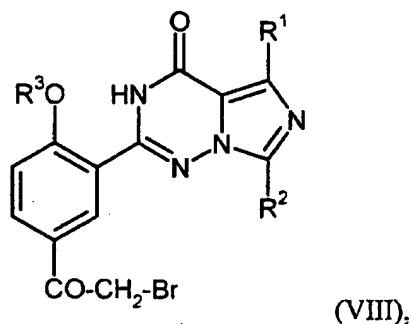
or

15

[D] if R^4 represents a radical as defined above which is attached via $-CO-$ or represents one of the heterocycles listed above,

initially compounds of the general formula (II) are, by reaction with $Br-CH_2-CO-Br$
 20 in the presence of $AlCl_3$, converted into compounds of the general formula (VIII)

- 44 -



in which

R¹, R² and R³ are as defined above,

5

and then, by methods familiar to the person skilled in the art, reacted

- with SmI_2 to give the corresponding acetophenones,
- 10 • with Br_2/NaOH to give carboxylic acids and then with amines to give the corresponding amides,
- with $\text{NaBH}_4/\text{NaOH}$ to give epoxides and then with amines to give the corresponding α -hydroxyamines,
- 15 • with KCN and then hydrazines to give the corresponding aminopyrazoles,
- with thioureas to give the corresponding 2-aminothiazoles,
- 20 • with thioamides to give the corresponding thiazoles
- with phosphites to give the corresponding β -ketophosphonates,
- with amines to give the corresponding α -aminoketones

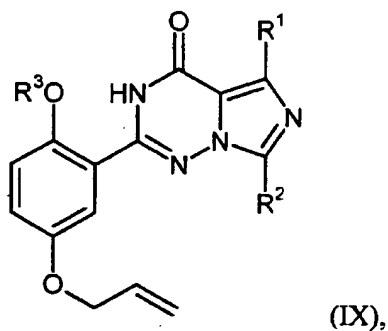
25

- 45 -

or

[E] in the case that R^4 is a radical as defined above which is attached via an oxygen atom, compounds of the general formula (IX)

5

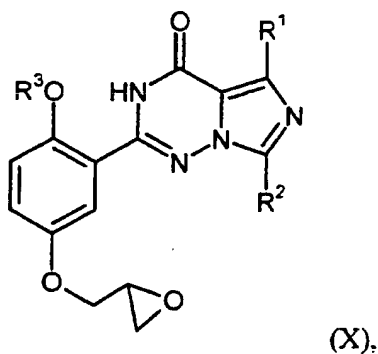


in which

R^1 , R^2 and R^3 are as defined above

10

are initially converted, by reaction with meta-chloroperbenzoic acid (m-CPBA) into compounds of the general formula (X)



15

in which

R^1 , R^2 and R^3 are as defined above,

and then reacted with the corresponding amines of the general formula (XI)

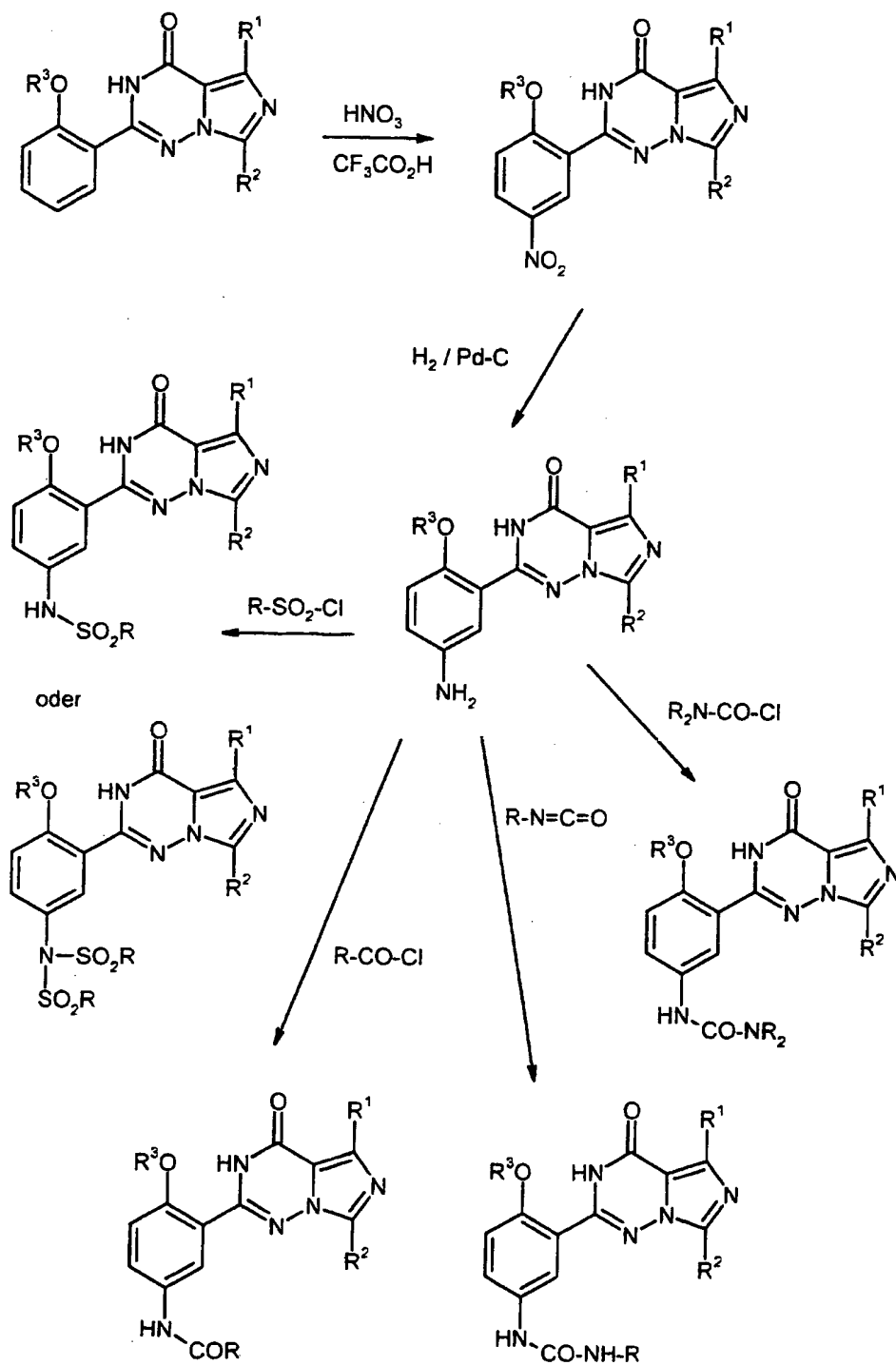
$\text{HNR}^{15}\text{R}^{16}$ (XI),

in which

5 R^{15} and R^{16} are as defined above.

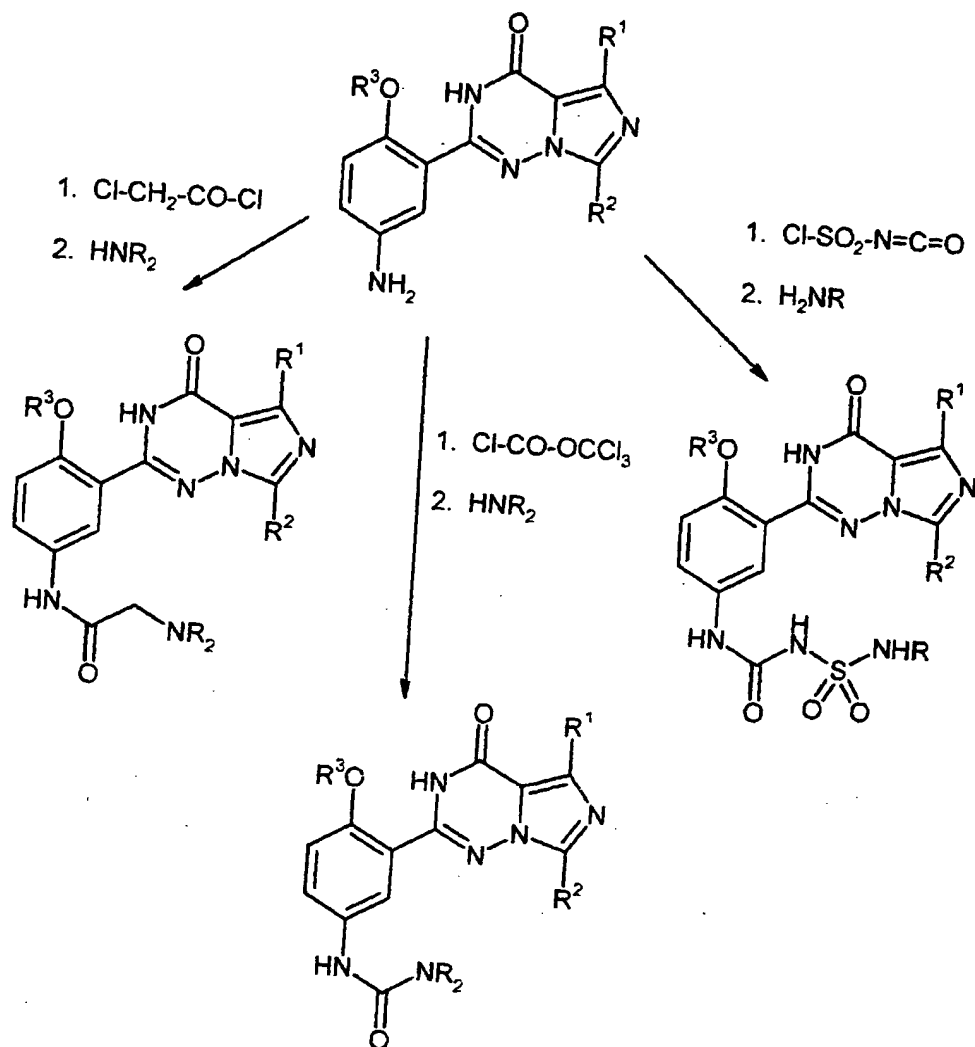
The processes according to the invention can be illustrated in an exemplary manner by the formula schemes below:

[A]

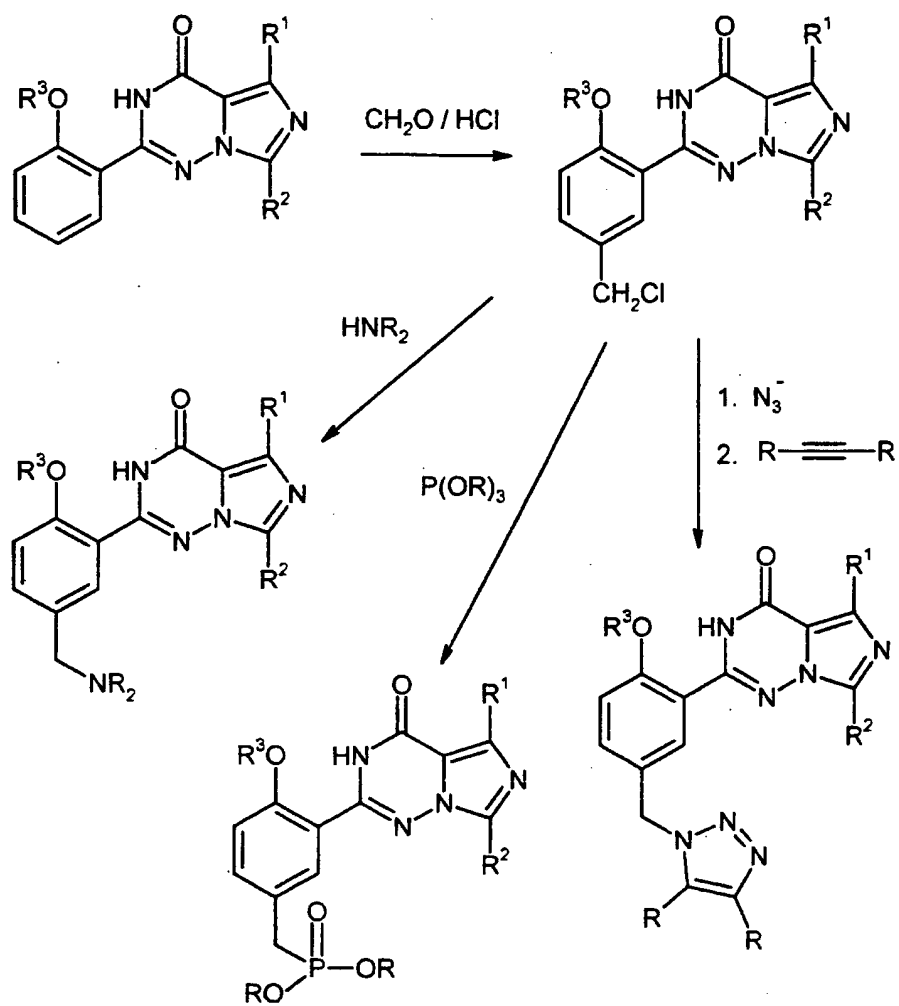


- 48 -

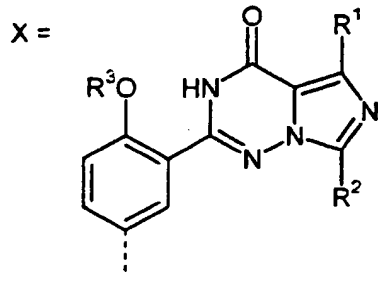
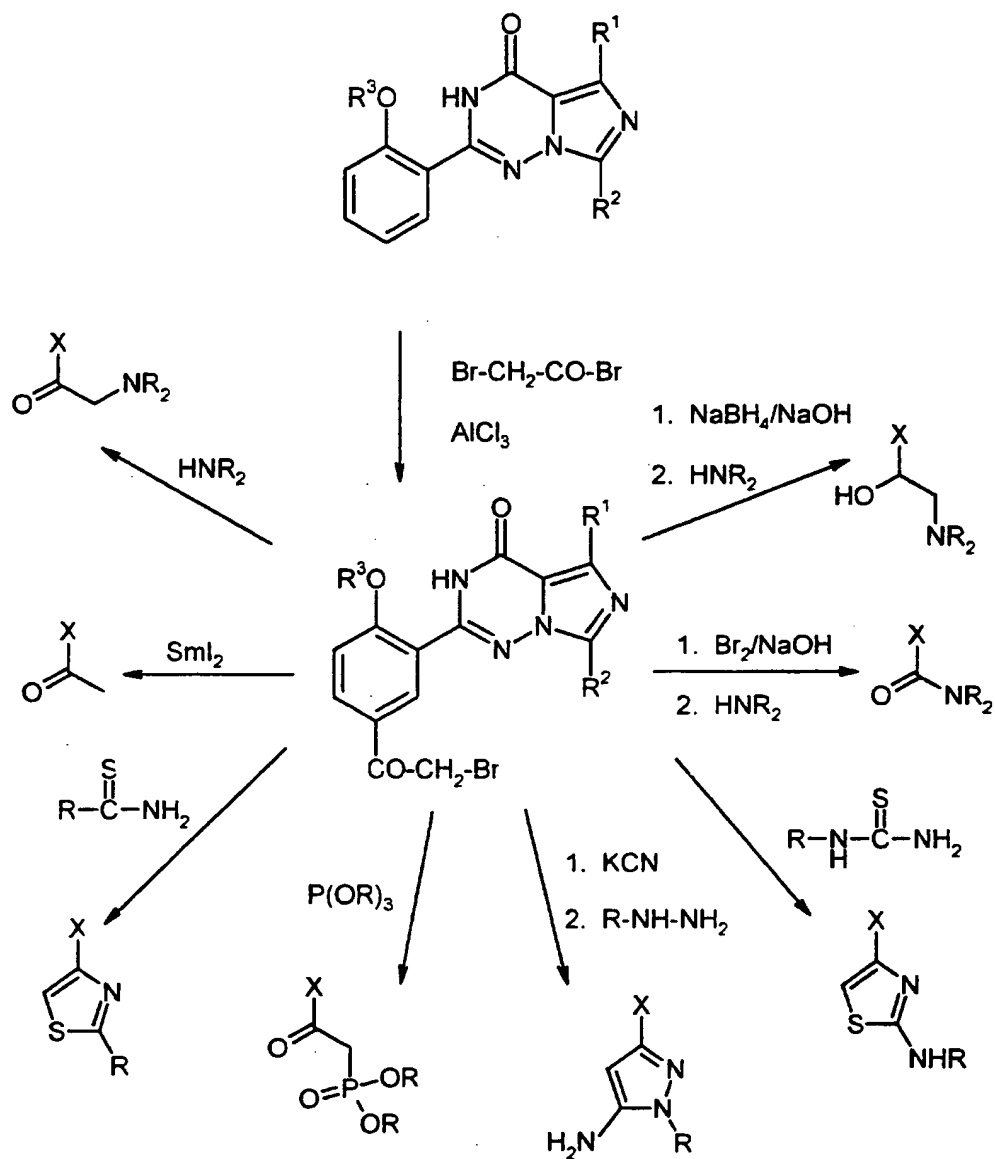
[B]



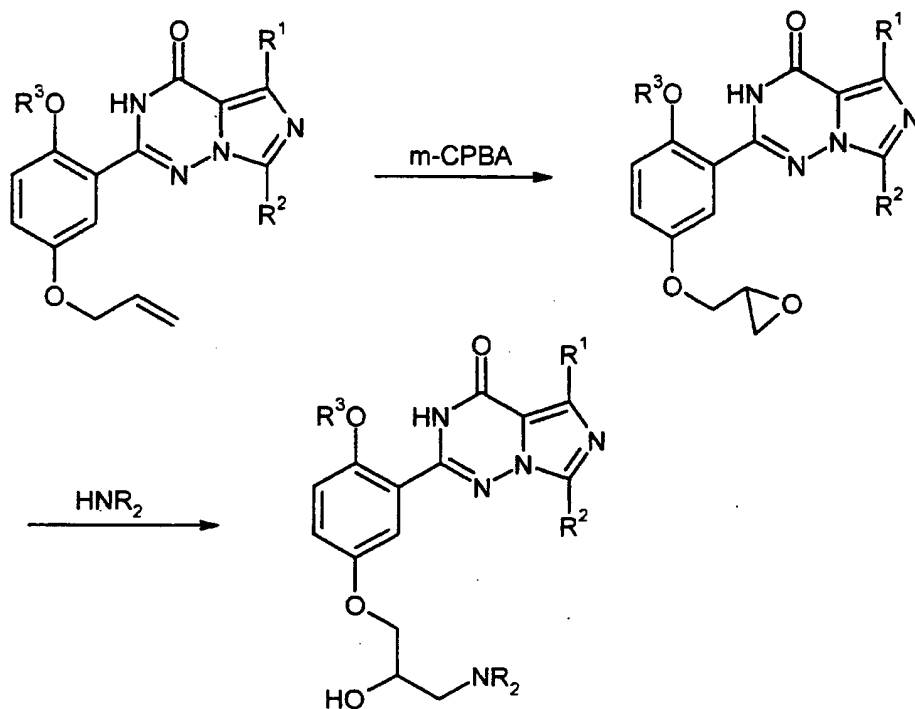
[C]



[D]



[E]



Solvents which are suitable for the individual steps are the customary organic solvents which do not change under the reaction conditions. These preferably include ethers, such as diethyl ether, dioxane, tetrahydrofuran, glycol dimethyl ether, or hydrocarbons, such as benzene, toluene, xylene, hexane, cyclohexane or mineral oil fractions, or halogenated hydrocarbons, such as dichloromethane, trichloromethane, carbon tetrachloride, dichloroethane, trichloroethylene or chlorobenzene, or ethyl acetate, dimethylformamide, hexamethylphosphoric triamide, acetonitrile, acetone, dimethoxyethane or pyridine. It is also possible to use mixtures of the solvents mentioned.

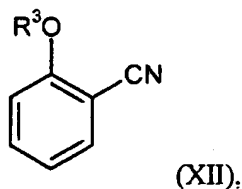
The reaction temperatures can generally be varied within a relatively wide range. In general, the reactions are carried out in a range of from -20°C to 200°C, preferably from 0°C to 70°C.

- 52 -

The process steps according to the invention are generally carried out at atmospheric pressure. However, it is also possible to operate under elevated pressure or reduced pressure (for example in a range of from 0.5 to 5 bar).

- 5 The reactions can be carried out, for example, in a temperature range of from 0°C to room temperature and at atmospheric pressure.

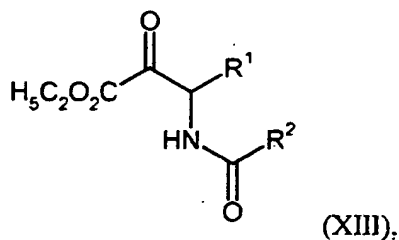
The compounds of the general formula (II) can be prepared by converting compounds of the general formula (XII)



in which

R³ is as defined above

- 15 by reaction of the nitrile group into the corresponding amidines, reacting these initially with hydrazine and then with compounds of the general formula (XIII)

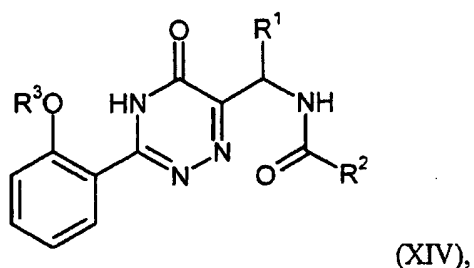


in which

- 20 R¹ and R² are as defined above,

to the compounds of the general formula (XIV)

- 53 -



in which

R¹, R² and R³ are as defined above

5

and then cyclizing these by action of POCl₃ to give compounds of the general formula (II). For details of this process, reference can be made to WO-A-99/24433, the content of which is hereby included in its entirety by reference.

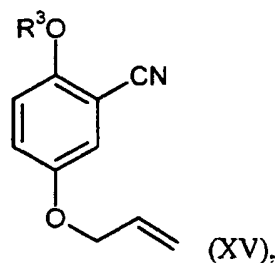
10

Most of the compounds of the general formulae (III), (IV), (VII), (VIII) and (X) are novel and can be prepared as described above.

The compounds of the general formulae (V), (VI), (XI), (XII), (XIII) and (XIV) are known per se or can be prepared by customary methods.

15

Some of the compounds of the general formula (IX) are novel, and they can be prepared by converting compounds of the general formula (XV)



in which

20

R³ is as defined above

by reaction of the nitrile group into the corresponding amidines, which are then reacted with hydrazine and subsequently with compounds of the general formula (XII) and finally cyclized with POCl_3 to give the corresponding compounds of the general formula (IX).

5

The compounds of the general formula (XV) are known per se or can be prepared by customary methods.

10 The compounds of the general formula (I) according to the invention have an unforeseeable, useful spectrum of pharmacological action.

They inhibit either one or more of the cGMP-metabolizing phosphodiesterases (PDE I, PDE II and PDE V). This results in an increase of cGMP. The differentiated expression of the phosphodiesterases in different cells, tissues and organs and the differentiated
15 subcellular localization of these enzymes allows, in combination with the selective inhibitors according to the invention, the different cGMP-regulated processes to be addressed selectively.

The compounds according to the invention moreover intensify the action of substances,
20 such as, for example, EDRF (endothelium-derived relaxing factor), ANP (atrial natriuretic peptide), of nitrovasodilators and other substances which increase the cGMP concentration by a mode different to that of phosphodiesterase inhibitors.

Accordingly, the compounds of the general formula (I) according to the invention are
25 suitable for the prophylaxis and/or treatment of disorders in which an increase of the cGMP concentration is beneficial, i.e. cGMP-related diseases. These include cardiovascular disorders, disorders of the urogenital system and cerebrovascular disorders.

30 In the context of the present invention, the term "cardiovascular disorders" includes disorders such as, for example, hypertension, neuronal hypertonia, stable and unstable

angina, peripheral and cardiac vasculopathies, arrhythmiae, thromboembolic disorders and ischemias such as myocardial infarction, stroke, transitory and ischemic attacks, angina pectoris, obstruction of peripheral circulation, prevention of restenoses after thrombolysis therapy, percutaneous transluminal angioplasty (PTA), percutaneous
5 transluminal coronary angioplasties (PTCA) and bypass.

Furthermore, the compounds of the general formula (I) according to the invention may also be of importance for cerebrovascular disorders, cerebral ischemia, stroke, reperfusion damage, cerebral trauma, edema or cerebral thrombosis.

10

In addition, the present compounds are also suitable for improving perception, concentration power, learning power or memory power after cognitive disorders, such as occur, for example, in situations/illnesses/syndromes such as mild cognitive impairment, age-associated learning and memory disorders, age-associated memory
15 loss, vascular dementia, craniocerebral trauma, stroke, dementia which occurs after strokes (post-stroke dementia), post-traumatic craniocerebral trauma, general concentration disorders, concentration disorders in children with learning and memory problems, Alzheimer's disease, vascular dementia, dementia with Lewy bodies, dementia with degeneration of the frontal lobes including Pick's disease,
20 Parkinson's disease, progressive nuclear palsy, dementia with corticobasal degeneration, amyotrophic lateral sclerosis (ALS), Huntington's disease, multiple sclerosis, thalamic degeneration, Creutzfeld-Jacob dementia, HIV dementia, schizophrenia with dementia or Korsakoff psychosis.

25 Owing to their relaxing action on smooth muscles, they are suitable for treating disorders of the urogenital system such as hypertrophy of the prostate, incontinence and in particular for the treatment of erectile dysfunction and female sexual dysfunction.

Activity of the phosphodiesterases (PDEs)

30 The cGMP-stimulable PDE II, the cGMP-inhibitable PDE III and the cAMP-specific PDE IV were isolated either from porcine or bovine heart myocardium. The Ca^{2+} -

calmodulin-stimulable PDE I was isolated from porcine aorta, porcine brain or preferably from bovine aorta. The cGMP-specific PDE V was obtained from porcine small intestine, porcine aorta, human blood platelets and preferably from bovine aorta. Purification was carried out by anionic exchange chromatography on MonoQ^R Pharmacia essentially according to the method of M. Hoey and Miles D. Houslay, 5 Biochemical Pharmacology, Vol. 40, 193-202 (1990) and C. Lugman et al. Biochemical Pharmacology Vol. 35 1743-1751 (1986).

The enzyme activity was determined in a test batch of 100 µl in 20 mM tris/HCl buffer pH 7.5 which contains 5 mM MgCl₂, 0.1 mg/ml bovine serum albumin and either 10 800 Bq of ³HcAMP or ³HcGMP. The final concentration of the corresponding nucleotides is 10⁻⁶ mol/l. The reaction is started by addition of the enzyme and the amount of enzyme is proportioned such that about 50% of the substrate is converted during the incubation time. To test cGMP-stimulate PDE II, ³HcAMP is used as 15 substrate and 10⁻⁶ mol/l unlabeled cGMP are added to the mixture. To test Ca²⁺-calmodulin-dependent PDE I, 1 µM of CaCl₂ and 0.1 µM of calmodulin are additionally added to the reaction mixture. The reaction is stopped by addition of 100 µl of acetonitrile which contains 1 mM of cAMP and 1 mM of AMP. 100 µl of the reaction mixture are separated by HPLC, and the products of the separation are 20 determined on-line in a quantitative manner using a flow scintillation counter. What is measured is the substance concentration at which the reaction rate is reduced by 50%. Additionally, the "phosphodiesterase [³H] cAMP-SPA enzyme assay" and the "phosphodiesterase [³H] cGMP-SPA enzyme assay" from Amersham Life Science were used for testing. The test was carried out according to the test protocol of the 25 manufacturer. To determine the activity of PDE II, the [³H] cAMP SPA assay was used, and 10⁻⁶ M cGMP were added to the reaction mixture to activate the enzyme. To measure PDE I, 10⁻⁷ M calmodulin and 1 µM CaCl₂ were added to the reaction mixture. PDE V was measured using the [³H] cGMP SPA assay.

30 In principle, inhibition of one or more phosphodiesterases of this type results in an increase of the cGMP concentration. Thus, the compounds are of interest for all

therapies in which an increase in the cGMP concentration is considered to be beneficial.

The cardiovascular effects were investigated using normotensive and SH rats and dogs.

5 The substances were administered intravenously or orally.

The study for erection-triggering action was carried out using awake rabbits[H. Naganuma, T. Egashira, J. Fuji, Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology 20, 177-183 (1993)]. The substances were administered orally or
10 parenterally.

The novel active compounds and their physiologically acceptable salts (for example hydrochlorides, maleates or lactates) can be converted in a known manner into the customary formulations, such as tablets, coated tablets, pills, granules, aerosols, syrups,
15 emulsions, suspensions and solutions, using inert non-toxic, pharmaceutically suitable excipients or solvents. In this case, the therapeutically active compound should in each case be present in a concentration of from approximately 0.5 to 90% by weight of the total mixture, i.e. in amounts which are sufficient in order to achieve the dosage range indicated.

20 The formulations are prepared, for example, by extending the active compounds using solvents and/or excipients, if appropriate using emulsifiers and/or dispersants, it optionally being possible, for example, to use organic solvents as auxiliary solvents if the diluent used is water.

25 Administration is carried out in a customary manner, preferably orally, transdermally or parenterally, for example perlingually, buccally, intravenously, nasally, rectally or inhalatively.

30 For human use, in the case of oral administration, doses of from 0.001 to 50 mg/kg, preferably 0.01 mg/kg - 20 mg/kg, are generally administered. In the case of parenteral



- 58 -

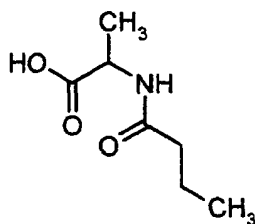
administration, for example nasally, buccally or inhalatively via mucosa, it is good practice to use doses of 0.001 mg/kg - 0.5 mg/kg.

5 In spite of this, if appropriate it may be necessary to depart from the amounts mentioned, namely depending on the body weight or the administration route, on the individual response toward the medicament, the manner of its formulation and the time or interval at which administration takes place. Thus, in some cases it may be adequate to manage with less than the abovementioned minimum amounts, while in other cases the upper limit mentioned has to be exceeded. In the case of the administration of
10 relatively large amounts, it may be advisable to divide these into several individual doses over the course of the day.

The compounds according to the invention are also suitable for use in veterinary medicine. For use in veterinary medicine, the compounds or their non-toxic salts can be
15 administered in a suitable formulation in accordance with general veterinary practice. Depending on the kind of animal to be treated, the veterinary surgeon can determine the administration route and the dosage.

The present invention is illustrated by the examples below; however, the invention is
20 by no means limited by these examples.

In the structural formulae given below which contain the radical  this always denotes 

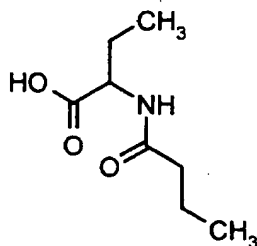
Preparation of the precursors**Example 1A****2-Butyrylamino-3-methylbutyric acid**

5

22.27 g (250 mmol) of D,L-alanine and 55.66 g (550 mmol) of triethylamine are dissolved in 250 ml of dichloromethane, and the solution is cooled to 0°C. 59.75 g (550 mmol) of trimethylsilyl chloride are added dropwise, and the solution is stirred at room temperature for 1 hour and at 40°C for one hour. After cooling to -10°C, 26.64 g (250 mmol) of butyryl chloride are added dropwise, and the resulting mixture is stirred at -10°C for 2 hours and at room temperature for one hour. With ice-cooling, 125 ml of water are added dropwise, and the reaction mixture is stirred at room temperature for 15 minutes. The aqueous phase is evaporated to dryness, the residue is triturated with acetone and the mother liquor is filtered off with suction. Following removal of the solvent, the residue is chromatographed. The resulting product is dissolved in 3N aqueous sodium hydroxide solution, and the resulting solution is evaporated to dryness. The residue is taken up in conc. HCl and again evaporated to dryness. The residue is triturated with acetone, the precipitated solid is filtered off with suction and the solvent is removed under reduced pressure. This gives 28.2 g (71%) of a viscous oil which crystallizes after some time.

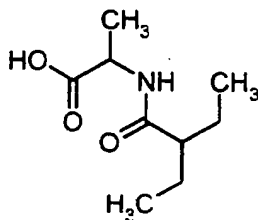
200 MHz ¹H-NMR (DMSO-d₆): 0.84 (t, 3H); 1.22 (d, 3H); 1.50 (hex, 2H); 2.07 (t, 2H); 4.20 (quin., 1H); 8.09 (d, 1H).

- 60 -

Example 2A**2-Butyrylaminovaleric acid**

- 5 25.78 g of 2-aminobutyric acid (250 mmol) and 55.66 g (550mmol) of triethylamine are dissolved in 250 ml of dichloromethane, and the solution is cooled to 0°C. 59.75 g (550 mmol) of trimethylsilyl chloride are added dropwise, and the solution is stirred at room temperature for 1 hour and at 40°C for one hour. After cooling to -10°C, 26.64 g (250 mmol) of butyryl chloride are added dropwise, and the resulting
- 10 mixture is stirred at -10°C for 2 hours and at room temperature for one hour. With ice-cooling, 125 ml of water are added dropwise, and the reaction mixture is stirred at room temperature for 15 minutes. Aqueous sodium hydroxide solution is added to the organic phase, and the organic solvent is removed under reduced pressure. The residue is acidified and the precipitated solid is triturated once with water and twice
- 15 with petroleum ether and dried under reduced pressure at 45°C. 29.1 g (67%) of a colorless solid.
- 200 MHz ¹H-NMR (DMSO-d₆): 0.88 (t, 6H); 1.51 (quart., 2H); 1.65 (m, 2H); 2.09 (t, 2H); 4.10 (m, 1H); 8.01 (d, 1H); 12.25 (s, 1H).

20

Example 3A**2-(2-Ethyl)butanoylaminovaleric acid**

- 61 -

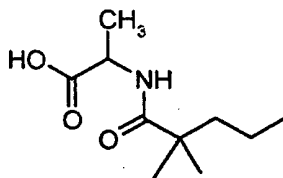
24.5 g (0.275 mol) of D,L-alanine are initially charged in 250 ml of dichloromethane, and 61.2 g (0.605 mol) of triethylamine are added. The mixture is cooled to 0°C, and 65.7 g (0.605 mol) of trimethylsilyl chloride are added. The mixture is stirred at room temperature for one hour and at 40°C for one hour. The mixture is cooled to -10°C, and 37 g (0.275 mol) of 2-ethylbutyryl chloride are slowly added dropwise. The mixture is stirred at -10°C for two hours and at room temperature overnight. The mixture is cooled in an ice bath, and 150 ml of water are added. 50 g (1.25 mol) of NaOH, dissolved in 100 ml of water, are added and the aqueous phase is separated off and concentrated. The residue is again taken up in water and acidified with concentrated hydrochloric acid, the aqueous solution is extracted repeatedly with dichloromethane and the organic phase is dried over Na₂SO₄ and concentrated.

Yield: 43.55 g (84.6% of theory)

200 MHz ¹H-NMR (CDCl₃): 0.91 (t, 6H); 1.5 (d, 3H); 1.52-1.73 (m, 4H); 1.99 (m, 1H); 4.61 (quin, 1H); 6.25 (d, 1H); 6.76 (bs, 1H).

Example 4A

2-(2,2-Dimethyl)pentanoylaminopropionic acid



48.04 g (344.2 mmol) of D,L-alanine methyl ester hydrochloride and 76.67 g (757.2 mmol) of triethylamine are dissolved in 600 ml of dichloromethane, and 56 g (344.2 mmol) of 2,2-dimethylpentanoyl chloride in 50 ml of dichloromethane are added dropwise at 0°C. The mixture is stirred at RT for 2 h, filtered off and washed with 10% strength HCl solution, saturated sodium bicarbonate solution and saturated sodium chloride solution. The mixture is dried over sodium sulfate and then concentrated. The residue is taken up in methanol, and a solution of 55 g (1377 mmol) of sodium hydroxide in 300 l of water is added. The mixture is stirred at RT for 2 hours and then filtered off, and the methanol is evaporated under reduced

- 62 -

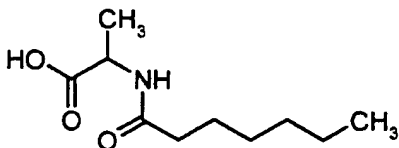
pressure. The aqueous phase is acidified using concentrated hydrochloric acid solution and extracted with ethyl acetate (2 x). The combined ethyl acetate phases are dried over sodium sulfate and concentrated. The residue is crystallized from ether.

Yield: 30 g (40.5%)

5 M.p.: 168°C

Example 5A

2-Heptanoylaminopropionic acid



10

30 g (291 mmol) of D,L-alanine methyl ester hydrochloride and 64.77 g (640 mmol) of triethylamine are initially charged in 300 ml of dry methylene chloride at 0°C. 43.24 g (291 mmol) of heptanoyl chloride in 50 ml of methylene chloride are added dropwise. The mixture is allowed to warm to RT and stirred at this temperature for 2 h. The precipitate is filtered off and the methylene chloride phase is extracted with saturated sodium bicarbonate solution and with saturated sodium chloride solution and dried over sodium sulfate. The solvent is removed under reduced pressure and the residue is dissolved in 300 ml of methanol. 300 ml of water, in which 46.55 g (1164 mmol) sodium hydroxide are dissolved, are added to this solution, and the mixture is stirred at RT for 2 h. The mixture is filtered, the methanol is evaporated using a rotary evaporator and the aqueous phase that remains is acidified to pH 1-2 using conc. HCl. The precipitated product is filtered off and dried. Extraction of the aqueous phase with ethyl acetate gives a second product fraction.

15

20

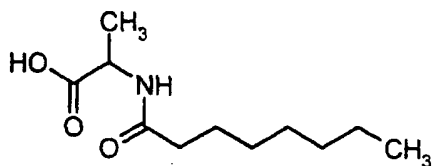
Yield: 50 g (85.4%)

25 ¹H-NMR (CD₃OD): 0.9 (t, 3H); 1.2 - 1.4 (m, 9H); 1.6 (quin., 2H); 2.2 (t, 2H); 4.38 (quar., 1H).

Example 6A

2-Octanoylaminopropionic acid

- 63 -



The preparation is carried out analogously to the procedure of example 1A using 16.5 g (0.185 mol) of D,L-alanine, 41.23 g (0.407 mol) of triethylamine, 44.27 g
 5 (0.407 mol) of trimethylsilyl chloride and 30.12 g (0.185 mol) of octanoyl chloride.

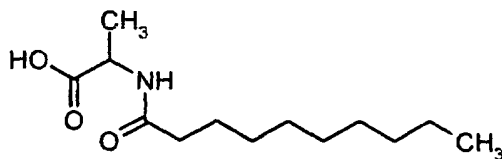
The product crystallizes from toluene/n-hexane.

Yield: 34.3 g (86%)

¹H-NMR (CD₃OD): 0.9 (t, 3H); 1.2 - 1.4 (m, 11H); 1.6 (quin. 2H); 2.2 (t, 2H); 4.35
 10 (quar 1H).

Example 7A

2-Decanoylamino-3-methylbutanoic acid

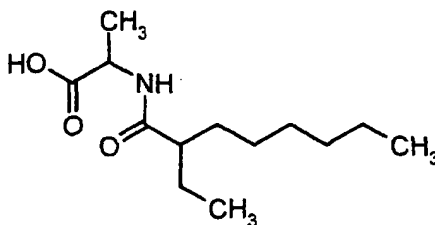


15

The preparation is carried out analogously to the procedure of example 4A using 19.0 g (184 mmol) of D,L-alanine methyl ester hydrochloride and 35.14 g
 (184 mmol) of decanoyl chloride.

Yield: 37.3 g (83.2%)

¹H-NMR (CD₃OD): 0.9 (t, 3H); 1.2 - 1.4 (m, 15H); 1.6 (m, 2H); 2.2 (t, 2H); 4.35
 20 (quar., 1H).

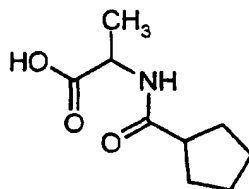
Example 8A**2-(2-Ethyl)octanoylaminopropionic acid**

5 18.6 g (0.211 mol) of D,L-alanine and 46.6 g (0.41 mol) of triethylamine are initially charged in 300 ml of dichloromethane. At 0°C, 50.09 g (0.461 mol) of trimethylsilyl chloride are added dropwise, and the mixture is stirred at room temperature for 1 h and then at 40°C for 1 h. The solution is cooled to -10°C, and 40 g (0.21 mol) of 2-ethyloctanoyl chloride in 50 ml of dichloromethane are added dropwise. The mixture is stirred at room temperature overnight, 100 ml of water are then added dropwise with ice-cooling and the mixture is stirred for 10 minutes. The phases are separated, the aqueous phase is reextracted twice with in each case 100 ml of dichloromethane and the combined organic phases are dried over sodium sulfate and concentrated under reduced pressure. The residue is crystallized from toluene by adding n-hexane and is dried at 60°C.

15 Yield: 3.9 g (78.2%)

¹H-NMR (CDCl₃): 0.9 (m, 6H); 1.25 (pseudo s, 8H); 1.45 (d, 3H); 1.4 - 1.7 (m, 4H); 2.0 (m, 1H); 4.6 (quin. 1H); 6.1 (d, 1H).

20

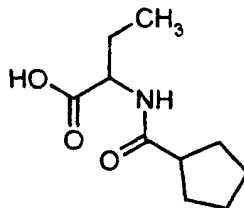
Example 9A**2-Cyclopentanoylaminopropionic acid**

- 65 -

16.8 g (0.189 mol) of D,L-alanine and 41.98 g (0.415 mol) of triethylamine are initially charged in 200 ml of dichloromethane. At 0°C, 45.07 g (0.415 mol) of trimethylsilyl chloride are added dropwise, and the mixture is stirred at room temperature for 1 h and then at 40°C for 1 h. The solution is cooled to -10°C, and
5 25 g (0.189 mol) of cyclopentanecarbonyl chloride are added dropwise. The mixture is stirred at -10°C for 2 h and at room temperature for 1 h. With ice-cooling, 100 ml of water are added dropwise, the mixture is stirred for 10 min. and the resulting precipitate is filtered off with suction. The precipitate is washed with 300 ml of water and then with 300 ml of diethyl ether and subsequently dried at 60°C.
10 Yield: 25.8 g (73.9% of theory)
¹H-NMR (CD₃OD): 1.35 (d, 3H); 1.5 - 1.9 (m, 8H); 2.7 (quin, 1H); 4.5 (quar., 1H):

Example 10A

15 2-Cyclopentanoylaminobutyric acid



10.31 g of 2-aminobutyric acid (100 mmol) and 22.26 g (220 mmol) of triethylamine are dissolved in 100 ml of dichloromethane, and the solution is cooled to 0°C. 23.90 g (220 mmol) of trimethylsilyl chloride are added dropwise, and the solution is
20 stirred at room temperature for 1 hour and at 40°C for one hour. After cooling to -10°C, 13.26g (100mmol) of cyclopentanecarbonyl chloride are added dropwise, and the resulting mixture is stirred at -10°C for 2 hours and at room temperature for one h.
With ice-cooling, 50 ml of water are added dropwise, and the reaction mixture is
25 stirred at room temperature for 15 minutes. The mixture is diluted with water and dichloromethane and the resulting precipitate is filtered off with suction: 11.1 g (55%) of a colorless solid. The dichloromethane phase is dried over sodium sulfate

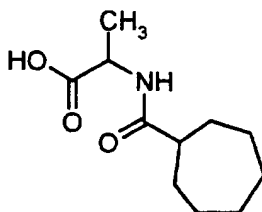
- 66 -

and the solvent is removed under reduced pressure. The residue is triturated with toluene and the precipitate is filtered off with suction: 5.75 g (28%) of a colorless solid.

200 MHz ^1H -NMR (DMSO-d_6): 0.88 (t, 3H); 1.61 (m, 10H); 2.66 (m, 1H); 4.09 (hex., 1H); 7.97 (d, 1H); 12.44 (s, 1H).

Example 11A

2-Cycloheptanoylaminopropionic acid



10

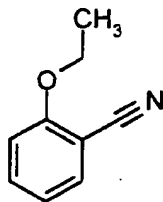
The preparation is carried out analogously to the procedure of example 4A using 20 g (143 mmol) of D,L-alanine methyl ester hydrochloride and 23.02 g (143 mmol) of cycloheptanoyl chloride.

Yield: 16 g (52.4%)

^1H -NMR (CD_3OD): 1.35 (d, 3H); 1.45 - 1.65 (m, 8H); 1.7 - 1.95 (m, 4H); 2.35 (m, 1H); 4.25 (quar., 1H).

Example 12A

2-Ethoxybenzonitrile



25 g (210 mmol) of 2-hydroxybenzonitrile, 87g of potassium carbonate and 34.3 g (314.8 mmol) of ethyl bromide are refluxed in 500 ml of acetone overnight. The solid is filtered off. the solvent is removed under reduced pressure and the residue is

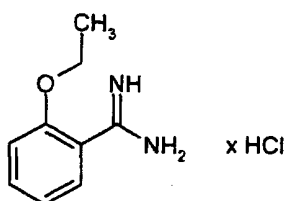
- 67 -

distilled under reduced pressure. This gives 30.0 g (97%) of a colorless liquid.
200 MHz ¹H-NMR (DMSO-d₆): 1.48 (t, 3H); 4.15 (quart., 2H); 6.99 (dt, 2H); 7.51 (dt, 2H).

5

Example 13A

2-Ethoxybenzamidinium hydrochloride



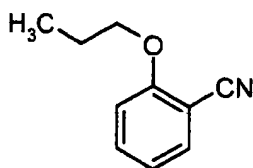
21.4 g (400 mmol) of ammonium chloride are suspended in 375 ml of toluene, and
the suspension is cooled to 0°C. 200 ml of a 2 M solution of trimethylaluminum in
hexane are added dropwise, and the mixture is stirred at room temperature until the
evolution of gas has ceased. Following addition of 29.44 g (200 mmol) of
2-ethoxybenzonitrile, the reaction mixture is stirred at 80°C (bath) overnight. The
cooled reaction mixture is, with ice-cooling, added to a suspension of 100g of silica
gel and 950 ml of chloroform, and the mixture is stirred at room temperature for
30 minutes. The mixture is filtered off with suction and the filter cake is washed with
the same amount of methanol. The mother liquor is concentrated, the resulting
residue is triturated with a mixture of dichloromethane and methanol (9:1), the solid
is filtered off with suction and the mother liquor is concentrated. This gives 30.4 g
(76%) of a colorless solid.
200 MHz ¹H-NMR (DMSO-d₆): 1.36 (t, 3H); 4.12 (quart., 2H); 7.10 (t, 1H); 7.21 (d,
1H); 7.52 (m, 2H); 9.30 (s, broad, 4H).

25

Example 14A

2-Propoxybenzonitrile

- 68 -



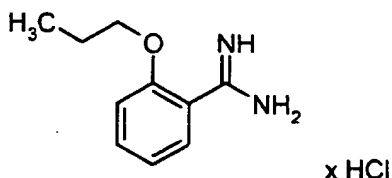
75 g (630 mmol) of 2-hydroxybenzonitrile, 174 g (1.26 mol) of potassium carbonate and 232.3 g (1.89 mol) of n-propyl bromide in 1 l of acetone are refluxed overnight. The solid is filtered off, the solvent is removed under reduced pressure and the residue is distilled under reduced pressure.

B.p.: 89°C (0.7 mbar)

Yield: 95.1 g (93.7% of theory)

10 Example 15A

2-Propoxybenzamidinium hydrochloride

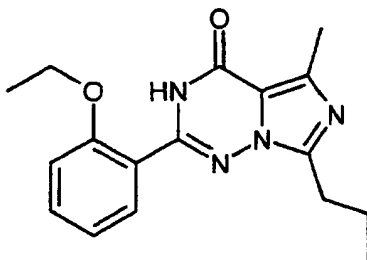


21.41 g (400 ml) of ammonium chloride are suspended in 400 ml of toluene and cooled to 0-5°C. 200 ml of a 2 M solution of triethylaluminum in hexane are added dropwise, and the mixture is stirred at room temperature until the evolution of gas has ceased. Following addition of 32.2 g (200 mmol) of 2-propoxybenzonitrile, the reaction mixture is stirred at 80°C (bath) overnight. The cooled reaction mixture is, with ice-cooling, added to a suspension of 300 g of silica gel and 2.85 ml of ice-cooled chloroform and stirred for 30 minutes. The mixture is filtered off with suction and the filter cake is washed with the same amount of methanol. The solvent is distilled off under reduced pressure, the residue is triturated in 500 ml of a mixture of dichloromethane and methanol (9:1), the solid is filtered off and the mother liquor is concentrated. The residue is triturated with petroleum ether and filtered off with suction. This gives 22.3 g (52%) of product.

200 MHz ¹H-NMR (CD₃OD): 1.05 (t, 3H); 1.85 (sex, 2H); 4.1 (t, 2H); 7.0 - 7.2 (m, 2H); 7.5 - 7.65 (m, 2H).

Example 16A

2-(2-Ethoxyphenyl)-5-methyl-7-propyl-3H-imidazo[5,1-f][1,2,4]-triazin-4-one



5 7.16 g (45 mmol) of 2-butanoylaminopropionic acid (example 1A) and 10.7 g of pyridine are dissolved in 45 ml of tetrahydrofuran and, after addition of a spatula tip of 4-dimethylaminopyridine, heated at reflux. 12.29 g (90 mmol) of monoethyl oxalyl chloride are slowly added dropwise, and the reaction mixture is refluxed for 3 hours.

10 The mixture is poured into ice-water and extracted 3 times with ethyl acetate, and the extracts are dried over sodium sulfate and concentrated. The residue is taken up in 15 ml of ethanol and refluxed with 2.15 g of sodium bicarbonate for 2.5 hours. The cooled solution is filtered.

With ice-cooling, 2.25 g (45 mmol) of hydrazine monohydrate are added dropwise to a solution of 9.03 g (45 mol) of 2-ethoxybenzamidinium hydrochloride (example 13A) in 45 ml of ethanol, and the mixture is stirred at room temperature for 10 minutes.

15 The ethanolic solution described above is added dropwise to this suspension, and the mixture is stirred at 70°C for 4 hours. The mixture is filtered, the solution is concentrated, the residue is partitioned between dichloromethane and water and the organic phase is, after drying over sodium sulfate, concentrated.

20 The residue is taken up in 60 ml of 1,2-dichloroethane, and 7.5 ml of phosphorus trichloride are added dropwise. After 2 hours of stirring under reflux, the mixture is cooled, diluted with dichloromethane and extracted twice with saturated sodium bicarbonate solution. The organic phase is dried and the solvent is removed under reduced pressure. Chromatography with ethyl acetate and crystallization give 4.00 g

25 (28.0% of theory) of a white solid.

¹H-NMR (200MHz, CDCl₃): 1.02 (t, 3H), 1.56 (t, 3H), 1.89 (hex, 2H), 2.67 (s, 3H),

- 70 -

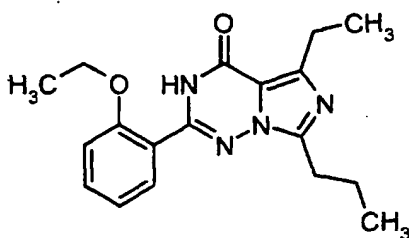
3.00 (t, 2H), 4.26 (quar, 2H), 7.05 (m, 2H), 7.50 (dt, 1H), 8.17 (dd, 1H), 10.00 (s, 1H);

TLC: R_f =0.42 (dichloromethane:methanol = 95:5).

5

Example 17A

2-(2-Ethoxyphenyl)-5-ethyl-7-propyl-3H-imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4-one



10 The preparation is carried out analogously to the procedure of example 16A using 29.06 g (167.8 mmol) of 2-butanoylaminobutyric acid (Example 2A) and 33.6 (167.8 mmol) of 2-ethoxybenzamidinium hydrochloride (Example 13A). Purification is carried out by silica gel chromatography (mobile phase: CH_2Cl_2 / CH_3OH 50:1).

Yield: 7.4 g (12.4%)

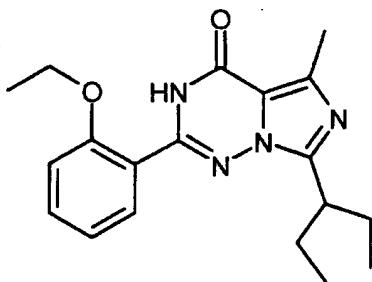
15 R_f = 0.46 (CH_2Cl_2 / CH_3OH = 20:1)

^1H -NMR (200 MHz, CDCl_3): 1.32 (t, 3H); 1.57 (t, 32H); 1.94 (m, 8H); 3.03 (quart, 2H); 3.64 (quin, 1H); 4.27 (quart, 2H); 7.06 (d, 1H); 7.12 (t, 1H); 7.50 (dt, 1H); 8.16 (dd, 1H); 9.91 (s, 1H).

Example 18A

20 2-(2-Ethoxyphenyl)-5-methyl-7-(1-ethylpropyl)-3H-imidazo[5,1-f][1,2,4]-triazin-4-one

- 71 -



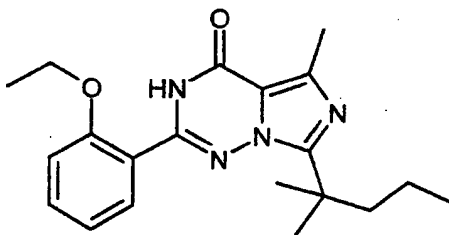
The preparation is carried out analogously to the procedure of example 16A using 21.45 g (0.1 mol) of 2-(2-ethyl)butyrylamino propionic acid (example 3A) and 20.6 g (0.1 mol) of 2-ethoxybenzamidinium hydrochloride (example 13A). Purification is carried out by silica gel chromatography using the mobile phase dichloromethane/methanol 60:1.

Yield: 7.22 g (21.3% of theory).

¹H-NMR (200MHz, CDCl₃): 0.87 (t, 6H), 1.57 (t, 3H), 1.88 (m, 4H), 2.67 (s, 3H), 3.28 (m, 1H), 4.28 (quar, 2H), 7.05 (d, 1H), 7.13 (dt, 1H), 8.15 (dd, 1H).

Example 19A

2-(2-Ethoxyphenyl)-5-methyl-7-(1,1-dimethylbutyl)-3H-imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4-one



The preparation is carried out analogously to the procedure of example 16A using 22.85 g (0.1 mol) of 2-(2,2-dimethyl)pentanoylamino propionic acid (example 4A) and 20.6 g (0.1 mol) of 2-ethoxybenzamidinium hydrochloride (example 13A). Purification is carried out by silica gel chromatography (mobile phase: CH₂Cl₂ / CH₃OH = 50:1).

Yield: 6.56 g (18.5%)

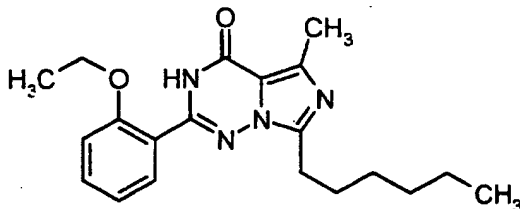
- 72 -

¹H-NMR (200 MHz, CD₃OD): 0.82 (t, 3H); 1.1 (m, 2H); 1.45 (t, 3H); 1.5 (s, 6H); 1.95 (m, 2H); 2.57 (s, 3h); 4.2 (quar., 2H); 7.1 (t, 1H); 7.18 (d, 1H); 7.52 (dt, 1H); 7.72 (dd, 1H).

5

Example 20A

2-(2-Ethoxyphenyl)-5-methyl-7-hexyl-3H-imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4-one



10 The preparation is carried out analogously to the procedure of example 16A using 14.1 g (70 mmol) of 2-heptanoylamino propionic acid (example 5A) and 14.05 g (70 mmol) of 2-ethoxybenzamidinium hydrochloride (example 13A). The purification of the product is carried out by silica gel chromatography using the mobile phase petroleum ether / ethyl acetate 1:1.

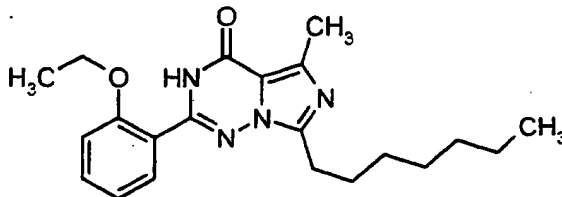
15 Yield: 3.5 g (14.1%)

¹H-NMR (CD₃OD): 0.9 (t, 3H); 1.3 - 1.45 (m, 6H); 1.4 (t, 3H); 1.7 - 1.9 (m, 2H); 2.15 (s, 3H); 3.1 (t, 2H); 4.2 (quar., 2H); 7.1 (t, 1H); 7.15 (d, 1H); 7.05 (td, 1H); 7.7 (dd, 1H).

20

Example 21A

2-(2-Ethoxyphenyl)-5-methyl-7-heptyl-3H-imidazo-[5,1-f][1,2,4]triazin-4-one



The preparation is carried out analogously to the procedure of example 16A using

14.7 g (68.1 mmol) of 2-octanoylaminopropionic acid (example 6A) and 13.66 g (68.1 mmol) of 2-ethoxybenzamidinium hydrochloride (example 13A). The purification of the product is carried out by silica gel chromatography using the mobile phase dichloromethane / methanol 50:1.

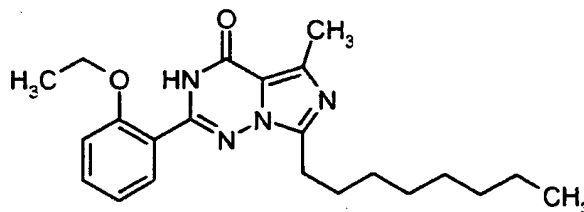
5 Yield: 4.65 g (18.5%), oil

¹H-NMR (CD₃OD): 0.85 (t, 3H); 1.2 - 1.4 (m, 8H); 1.45 (t, 3H); 2.8 (quin, 2H); 2.6 (s, 3H); 3.0 (t, 2H); 4.2 (quar, 2H); 7.1 (t, 1H); 7.2 (d, 1H); 7.55 (td, 1H), 7.7 (dd, 1H).

10

Example 22A

2-(2-Ethoxyphenyl)-5-methyl-7-nonyl-3H-imidazo[5,1-f]-[1,2,4]-triazin-4-one



15 The preparation is carried out analogously to the procedure of example 16A using 17.0 g (70 mmol) of 2-decanoylaminopropionic acid (example 7A) and 14.05 g (70 mmol) of 2-ethoxybenzamidinium hydrochloride (example 13A). The purification of the product is carried out by silica gel chromatography using the mobile phase petroleum ether / ethyl acetate 1:1.

20 Yield: 3.5 g (14.1%)

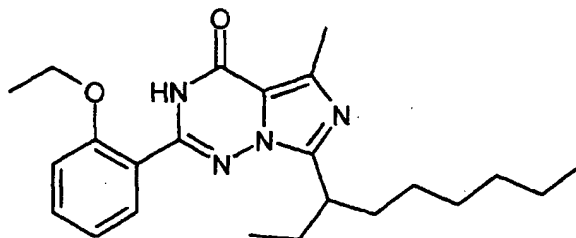
¹H-NMR (CD₃OD): 0.9 (t, 3H); 1.3 - 1.45 (m, 6H); 1.4 (t, 3H); 1.7 - 1.9 (m, 2H); 2.15 (s, 3H); 3.1 (t, 2H); 4.2 (quar., 2H); 7.1 (t, 1H); 7.15 (d, 1H); 7.05 (td, 1H), 7.7 (dd, 1H).

25

Example 23A

2-(2-Ethoxyphenyl)-5-methyl-7-(2-ethylheptyl)-3H-imidazo[5,1-f][1,2,4]-triazin-4-

one



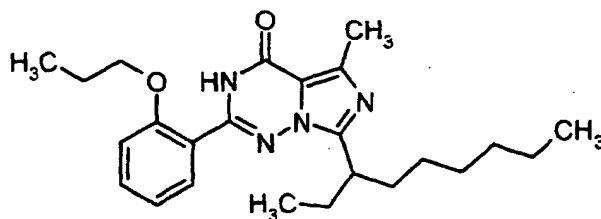
The preparation is carried out analogously to the procedure of example 16A using
 5 10.95 g (45 mmol) of 2-(2-ethyl)octanoylaminopropionic acid (example 8A) and
 9.03 g (45 mmol) of 2-ethoxybenzamidinium hydrochloride (example 13A).
 Purification is carried out by silica gel chromatography using cyclohexane/ethyl
 acetate.

Yield: 7.22 g (21.3% of theory)

10 ¹H-NMR (200MHz, CDCl₃): 0.75-0.90 (m, 6H), 1.10-1.40 (m, 8H), 1.50 (t, 3H),
 1.80-2.05 (m, 4H), 2.70 (s, 3H), 3.40 (quin., 1H), 4.30 (t, 2H), 7.05-7.20 (pseudo
 quar, 2H), 7.50 (td, 1H), 8.20 (dd, 1H), 10.40 (s, 1H).

15 Example 24A

2-(2-Propoxyphenyl)-5-methyl-7-(2-ethylheptyl)-3H-imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4-
 one



20 The preparation is carried out analogously to the procedure of example 16A using
 10.95 g (45 mmol) of 2-(2-ethyl)octanoylaminopropionic acid (example 8A) and
 9.66 g (45 mmol) of 2-propoxybenzamidinium hydrochloride (example 13A).
 Purification of the product is carried out by silica gel chromatography using the

- 75 -

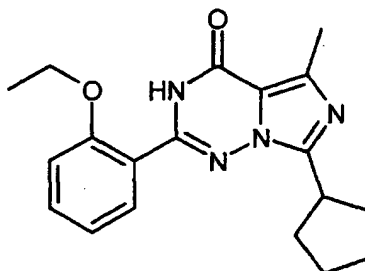
mobile phase dichloromethane / methanol 60:1.

Yield: 3.7 g (20%), yellow oil

¹H-NMR (CDCl₃): 0.75 - 0.9 (m, 6H); 1.15 (t, 3h); 1.1 - 1.35 (m, 8H); 1.75 - 2.1 (m, 6h); 2.7 (s, 3H); 3.4 (quin, 1H); 4.2 (t, 2H); 7.05 - 7.2 (pseudo quar, 2H); 7.5 (td, 1H), 8.2 (dd, 1H); 10.2 (broad, 1H).

Example 25A

2-(2-Ethoxyphenyl)-5-methyl-7-cyclopentyl-3H-imidazo[5,1-f][1,2,4]-triazin-4-one



The preparation is carried out analogously to the procedure of example 16A using 19.9 g (100 mmol) of 2-cyclopentanoylaminopropionic acid (example 9A) and 20 g (100 mmol) of ethoxybenzamidinium hydrochloride (example 13A). Purification is carried out by silica gel chromatography using methylene chloride/methanol 50:1.

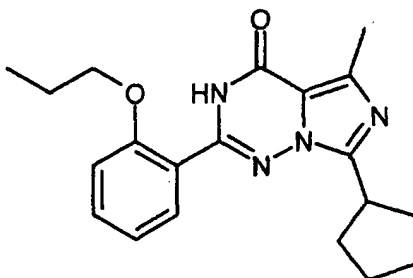
Yield: 7.1 g (20.9%)

¹H-NMR (200 MHz, CD₃OD): .45 (t, 3H); 1.65 - 1.80 (m, 2H); 1.80 - 2.00 (m, 4H); 2.05 - 2.20 (m, 2H); 2.60 (s, 3H); 3.65 (quin., 1H); 4.20 (quar., 2H); 7.10 (t, 1H); 7.15 (d, 1H); 7.50 (t, 1H); 7.70 (d, 1H).

Example 26A

2-(2-Propoxyphenyl)-5-methyl-7-cyclopentyl-3H-imidazo[5,1-f][1,2,4]-triazin-4-one

- 76 -



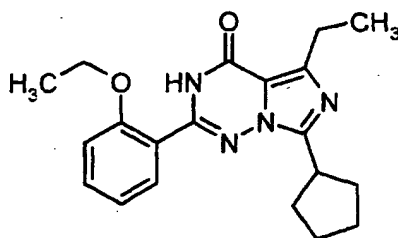
The preparation is carried out analogously to the procedure of example 16A using 8.33 g (45.0 mmol) of 2-cyclopentanoylamino propionic acid (example 9A) and 9.65 g (45.0 mmol) of 2-propoxybenzamidinium hydrochloride (example 15A). Purification is carried out by silica gel chromatography using the mobile phase dichloromethane/methanol 50:1. The product can be crystallized from ethyl acetate/petroleum ether.

Yield: 1.82 g (11.5% of theory) white solid.

¹H-NMR (200MHz, CDCl₃): 1.15 (t, 3H), 1.70 (m, 2H), 1.95 (m, 4H), 2.15 (m, 2H), 2.65 (s, 3H), 3.65 (quin., 1H), 4.15 (t, 2H), 7.05 (d, 1H), 7.10 (t, 1H), 7.50 (td, 1H), 8.20 (dd, 1H).

Example 27A

2-(2-Ethoxyphenyl)-5-ethyl-7-cyclopentyl-3H-imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4-one



The preparation is carried out analogously to the procedure of example 16A using 8.77 g (44 mmol) of 2-cyclopentanoylamino butyric acid (example 10A) and 8.83 g (44 mmol) of 2-ethoxybenzamidinium hydrochloride (example 13A). The product is purified by silica gel chromatography using the mobile phase cyclohexane/ethyl acetate (6:4).

Yield: 0.355 g (6.7%), white solid

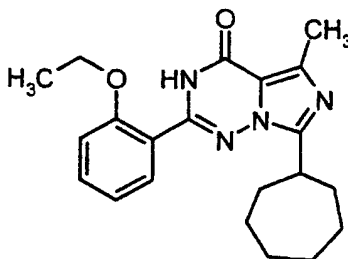
- 77 -

¹H-NMR (CDCl₃): 1.32 (t, 3H); 1.57 (t, 3H); 1.94 (m, 8H); 3.03 (quar, 2H); 3.64 (quin, 1H); 4.27 (quar, 2H), 7.06 (d, 1H); 7.12 (t, 1H); 7.50 (t, 1H); 8.16 (dd, 1H); 9.91 (s, 1H).

5

Example 28A

2-(2-Ethoxyphenyl)-5-methyl-7-cycloheptyl-3H-imidazo[5,1-f][1,2,4]-triazin-4-one



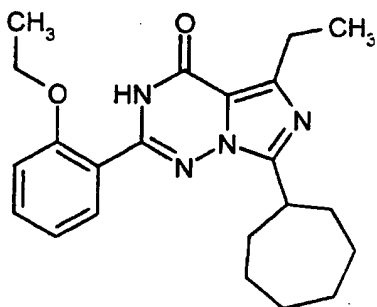
The preparation is carried out analogously to the procedure of example 16A using 14.9 g (70 mmol) of 2-cycloheptanoylaminopropionic acid (example 11A) and 14 g (70 mmol) of 2-ethoxybenzamidinium hydrochloride (example 13). Purification of the product is carried out by silica gel chromatography using the mobile phase methylene chloride / methanol 10:1, then 50:1.

Yield: 5.35 g (20.9%)

¹H-NMR (CD₃OD): 1.45 (t, 3H); 1.6 - 2.0 (m, 10H); 2.1 - 2.2 (m, 2H); 2.7 (s, 3H); 3.65 (quin., 1H); 4.2 (quar., 2H); 7.1 (t, 1H); 7.2 (d, 1H); 7.6 (td, 1H); 7.75 (dd, 1H).

Example 29A

2-(2-Ethoxyphenyl)-5-ethyl-7-cycloheptyl-3H-imidazo[5,1-f][1,2,4]-triazin-4-one



5 The preparation is carried out analogously to the procedure of example 16A using 1.02 g (4.5 mmol) of 2-cycloheptanoylaminobutyric acid (example 12A) and 0.98 g (4.9 mmol) of 2-ethoxybenzamidinium hydrochloride (example 13A). Purification is carried out by silica gel chromatography using ethyl acetate / cyclohexane 1:1.

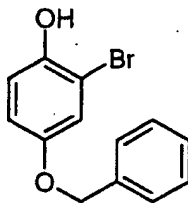
Yield: 0.391 mg (14%)

¹H-NMR (200 MHz, D₆-DMSO): δ = 1.21 (t, 3H, CH₃), 1.30 (t, 3H, CH₃), 1.40 - 2.01 (m, 12H, CH₂), 2.86 (g, 2H, CH₂), 3.32 (m, 1H, CH), 4.10 (g, 2H, CH₂), 7.05 (t, 1H), 7.15 (d, 1H), 7.51 (m, 2H), 11.50 (bs, 1H, NH).

10

Example 30A

4-Benzyloxy-2-bromophenol



15 183 g of 4-benzyloxyphenol (914 mmol) are brominated according to the literature (J.C.S Perkin 1, 1981, 2123). Following recrystallization from petroleum ether (with 5% ether), the product is obtained as a colorless solid.

Yield: 189 g (74.1% of theory)

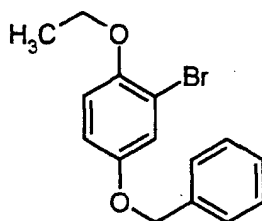
MS (DCI, NH₃): m/z (%) = 296/298 (M+18) (100)

20 ¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 4.96 (s, 2 H); 5.19 (s, 1H); 6.70-6.95 (m, 2 H); 7.10 (d, 1 H); 7.39-7.45 (m, 5 H).

Example 31A

25 5-Benzyloxy-2-ethoxybromobenzene

- 79 -



186.18 g of 4-benzyloxy-2-bromophenol (667 mmol) (example 30A) and potassium carbonate (276.56 g, 2 mol) are initially charged in 2 l of acetone. 74.7 ml of bromoethane (1 mol) are added dropwise, and the mixture is stirred at reflux for 24 h. The mixture is filtered off and concentrated. The resulting oily residue is dissolved in 1200 ml of ethanol. With vigorous stirring, the product is crystallized by slowly adding 900 ml of water. The product is filtered off with suction and the light-beige crystals are dried under high vacuum.

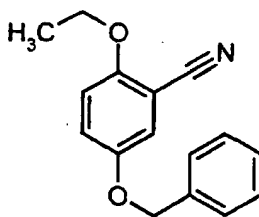
Yield 178.9 g (95.1% of theory)

MS (DCI, NH₃): m/z (%) = 326/328 (M+18) (100)

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 1.45 (t, 3 H); 4.05 (q, 2 H); 4.98 (s, 2 H), 6.79-6.90 (m, 2 H); 7.18-7.46 (m, 6 H).

Example 32A

5-Benzyloxy-2-ethoxybenzonitrile



178.17 g of 5-benzyloxy-2-ethoxybromobenzene (580 mmol) (example 31A) are added to 57.14 g of copper cyanide (638 mmol), and the two components are mixed by shaking. Following addition of 65 ml of dry pyridine, the mixture is heated to 160°C. The mixture melts and forms a homogeneous solution. The solution is stirred at 160°C for 6 h. After cooling to about 100°C, toluene is added and the mixture is

- 80 -

stirred until the reaction mixture has cooled. The mixture is filtered through kieselguhr, and the kieselguhr is washed repeatedly with toluene. The filtrate is then washed with dilute ammonia solution until the aqueous phase is no longer blue. The mixture is washed with saturated sodium chloride solution, dried and concentrated.

5 The resulting residue is recrystallized from 500 ml of ethanol, complete crystallization is achieved by addition of 100 ml of water. The crystals are filtered off with suction and washed repeatedly with petroleum ether. The brownish crystals are dried at 45°C under reduced pressure.

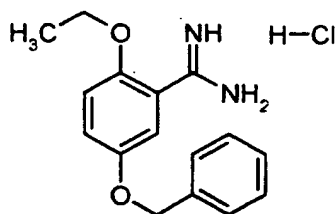
Yield 140.4 g (92.5% of theory)

10 MS (DCI, NH₃): m/z (%): 271 (M+18) (100)

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 1.45 (t, 3 H), 4.08 (q, 2 H); 5.01 (s, 2 H); 6.85-6.90 (1 H); 7.10-7.18 (2 H), 7.31-7.42 (m, 5 H).

15 **Example 33A**

3-Benzyloxy-6-ethoxybenzamidinium hydrochloride



46.46 g of ammonium chloride (868.5 mol) are suspended in 650 ml of toluene, and the mixture is cooled to 0-5°C. Trimethylaluminum is added dropwise as a 2M solution in hexane (445 ml, 888.3 mmol), and the mixture is then stirred at room temperature until the evolution of gas has ceased. 5-Benzyloxy-2-ethoxybenzonitrile (100 g, 394.8 mmol) (example 32A) is added, and the mixture is stirred at 80°C overnight. The cooled reaction mixture is, with ice-cooling, added to a suspension of 200 g of silica gel and 2 l of dichloromethane, and the mixture is stirred for 30 min.

25 The mixture is filtered off with suction and the filter cake is washed with methanol. The organic phases are combined and concentrated. The resulting residue is triturated using a mixture of dichloromethane/methanol 9:1, filtered and concentrated using a

- 81 -

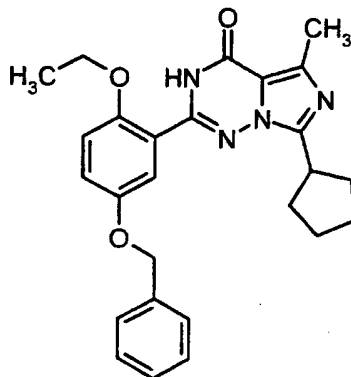
rotary evaporator. The residue is then triturated with ether, and the colorless solid is filtered off with suction.

Yield 59.4 g (49% of theory)

¹H-NMR (300 MHz, D₆-DMSO): δ = 1.32 (t, 3 H); 4.09 (q, 2 H); 5.15 (s, 2 H); 7.10-7.49 (m, 8 H); 9.1-9.5 (m, 3).

Example 34A

2-[5-(benzyloxy)-2-ethoxyphenyl]-7-cyclopentyl-5-methyl-3H-imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4-one



4.07 g of 2-cyclopentanoylaminopropionic acid (22 mmol) (example 9A) are initially charged in 22 ml of dry tetrahydrofuran and 5.3 ml of pyridine (66 mmol), 0.13 g of 4-DMAP are added and the mixture is heated under reflux. Ethyl oxalyl chloride (6.7 ml, 44 mmol) is slowly added dropwise, and the resulting suspension is heated under reflux for two hours and then, after cooling, diluted with ethyl acetate and filtered, and the aqueous phase is washed with 1N hydrochloric acid (2x), saturated sodium bicarbonate solution (2x) and saturated sodium chloride solution, dried over sodium sulfate and concentrated. After drying under high vacuum, a yellow oil is obtained which is dissolved in 13 ml of ethanol, added to a solution which is prepared as follows:

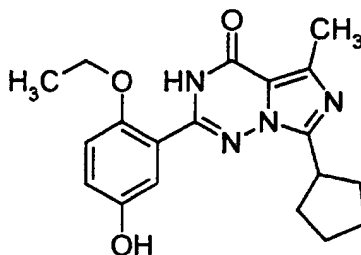
3.37 g of 3-benzyloxy-6-ethoxybenzamidinium hydrochloride (11 mmol) (example 33A) are initially charged in 13 ml of ethanol, the mixture is cooled to 0°C and

After the ethanolic solution has been added, the mixture is stirred at 70°C for 3.5 h.

Yield 632 mg (12.9% of theory)

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 1.55 (t, 3 H); 1.20-2.21 (m, 8 H); 2.55 (s, 3 H); 3.61 (qui, 1 H); 4.21 (q, 2 H); 5.12 (s, 2 H); 6.98 (d, 1 H); 7.11 (dd, 1 H); 7.32-7.50 (m, 5 H); 7.78 (d, 1 H); 10.10 (s, 1 H).

Example 35A



611 mg of the compound from example 34A (1.37 mmol) are suspended in 13 ml of ethanol. 13 ml of ether and a few drops of acetic acid are added (dissolution
25 incomplete). Under an atmosphere of argon, 200 mg of 10 % Pd/C are added to the suspension and the suspension is repeatedly flushed with hydrogen, then stirred vigorously under an H₂ atmosphere (1 atm) for 2 h and finally filtered off through

Celite. The filtrate is concentrated and dried under high vacuum and the residue is treated with ether/petroleum ether, filtered and dried under high vacuum.

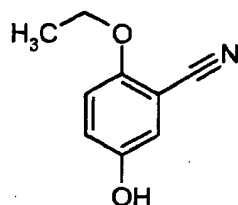
Yield 395 mg (81.5% of theory)

MS (DCI, NH₃): m/z (%) = 355 (M+H) (100)

5

Example 36A

Ethoxy-5-hydroxybenzonitrile



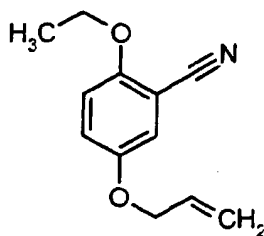
10 40.02 g of 5-benzyloxy-2-ethoxybenzonitrile (158 mmol) (example 32A) and 5% Pd/C (4.0 g) are initially charged in 1 l of methanol. The mixture is then hydrogenated under an atmosphere of hydrogen (1 atm) for about 4 h. The mixture is filtered through kieselguhr and evaporated and the crystalline residue is dried under reduced pressure.

15 Yield 25.5 g (99.6% of theory)

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 1.43 (t, 3 H); 4.05 (q, 2 H); 6.75-6.88 (m, 1 H); 7.0-7.07 (m, 2 H).

20 Example 37A

5-Allyloxy-2-ethoxybenzonitrile



25 g of 2-ethoxy-5-hydroxybenzonitrile (153.2 mmol) (example 36A) and potassium

- 84 -

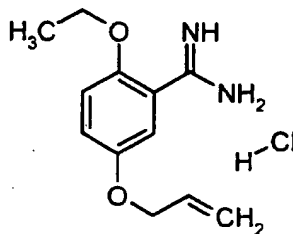
carbonate (63.52 g, 459.6 mmol) are initially charged in 750 ml of acetone. 19.9 ml of allyl bromide (229.8 mmol) are added, and the mixture is stirred under reflux overnight. The mixture is filtered off and concentrated giving a mobile orange oil.

Yield 31 g (99.6% of theory)

- 5 $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, $\text{D}_6\text{-DMSO}$): δ = 1.45 (t, 3 H); 4.10 (q, 2 H); 5.28-5.95 (m, 2 H); 5.92-6.11, m 1 H); 6.85-6.92 (m, 1 H); 7.06-7.13 (m, 2 H).

Example 38A

- 10 3-Allyloxy-6-ethoxybenzamidinium hydrochloride



- 17.95 g of ammonium chloride (335.56 mmol) are suspended in toluene and cooled to 0-5°C. Trimethylaluminum (2M solution in hexane, 172 ml, 343.2 mmol) are added dropwise, and the mixture is then stirred at room temperature until the evolution of gas has ceased. 5-Allyloxy-2-ethoxybenzonitrile (31 g, 152.5 mmol) (example 37A) is then added and the mixture is stirred at 80°C overnight. The cooled mixture is then added to a mixture of 100 g of silica gel and 1 l of dichloromethane and stirred for 30 min. The mixture is filtered off with suction, the filter cake is washed twice with methanol and the filtrate is concentrated. The residue that is obtained is stirred with dichloromethane/methanol 9:1, filtered off and concentrated using a rotary evaporator. The residue consists of a red-brownish semicrystalline material. Using acetone, 10 g of a colorless solid are obtained after filtration. The mother liquor gives, after concentration using a rotary evaporator, 21 g of a viscous reddish oil which is dissolved in a little dichloromethane. The solution is seeded with a little product and allowed to stand overnight. Filtration with suction and washing with a little acetone gives a further 6 g of solid.

- 85 -

Yield 16 g (38.6% of theory)

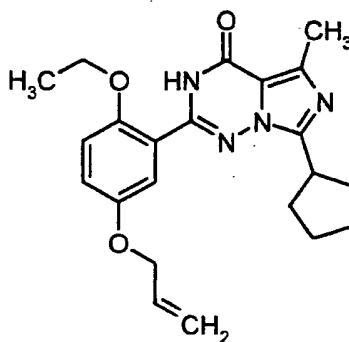
MS (DCI, NH₃): m/z (%) = 221 (M-Cl) (100)

¹H-NMR (200 MHz, D₆-DMSO): δ = 1.32 (t, 3 H); 4.08 (q, 2 H); 4.60 (d, 2 H); 5.35-5.97 (m, 2 H); 5.94-6.15 (m, 1 H); 7.13-7.22 (m, 3 H); 9.2/9.35 (2x s, in total 4 H).

5

Example 39A

2-[5-(Allyloxy)-2-ethoxyphenyl]-7-cyclopentyl-5-methyl-3H-imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4-one



10

14.82 g of 2-cyclooctanoylaminopropionic acid (example 9A) (80 mmol) are initially charged in 80 ml of dry tetrahydrofuran and 19.4 ml of pyridine (240 mmol). 0.49 g of 4-DMAP is added and the mixture is heated under reflux. Ethyl oxalyl chloride (17.9 ml, 160 mmol) is slowly added dropwise, and the resulting suspension is heated under reflux for two hours. The mixture is poured into ice-water and extracted three times with ethyl acetate. The extracts are dried and concentrated. The resulting oily residue is taken up in methanol, sodium bicarbonate is added and the mixture is boiled for 2.5 hours. After cooling, the mixture is filtered. The filtrate is added to a solution which was prepared as follows: 15 g of 3-allyloxy-6-ethoxybenzamidinium hydrochloride (58.4 mmol) (example 38A) are initially charged in ethanol with ice-cooling. Over a period of 10 min, hydrazine hydrate (3.07 g, 61.3 mmol) is added dropwise, and the mixture is then stirred at room temperature for another 30 min.

20

After 4 h at 70°C, the mixture is concentrated and the residue is taken up in 80 ml of 1,2-dichloroethane, mixed with 10 ml of phosphorus oxychloride and stirred under reflux for 1 h. The mixture is diluted with dichloromethane and neutralized using

25

- 86 -

sodium bicarbonate. The mixture is once more washed with water and then dried and concentrated using a rotary evaporator. The crude product is pre-purified by silica gel flash chromatography using cyclohexane/ethyl acetate 1:1. The resulting oily residue is crystallized using ether. Another crystallization from cyclohexane/ethyl acetate 1:1 gives 3.34 g of a solid. The mother liquor is concentrated using a rotary evaporator and chromatographed using dichloromethane/acetone 95:5. This gives a further 2.9 g of product.

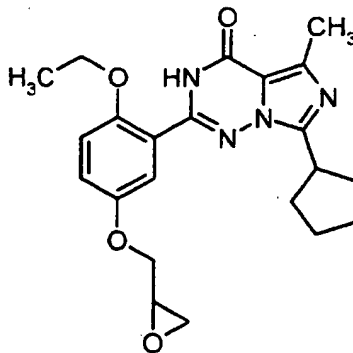
Yield 6.24 g (27.1% of theory)

MS (DCI, NH₃): m/z (%) = 395 (M+H) (100)

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 1.56 (t, 3 H); 1.69-2.21 (m, 8 H); 2.65 (s, 3 H); 3.65 (qui, 1 H); 4.21 (q, 2 H); 4.59 (dd, 2 H); 5.30-5.51 (m, 2 H); 5.99-6.28 (m, 1 H); 6.95-7.09 (m, 2 H); 7.75 (d, 1 H); 10.10 (s, 1 H).

Example 40A

7-Cyclopentyl-2-[2-ethoxy-5-(2-oxiranylmethoxy)phenyl]-5-methyl-3H-imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4-one



4.26 g (10.8 mmol) of the compound from example 39A are dissolved in dichloromethane. Meta-chloroperbenzoic acid (7.64 g, technical grade, about 50%, 22.1 mmol) is added, and the mixture is stirred at room temperature for 7 h. The mixture is filtered, the filter cake is washed with dichloromethane and the filtrate is then washed with thiosulfite solution and 3 times with sodium bicarbonate solution, dried and concentrated. Flash chromatography using ethyl acetate/cyclohexane 6:4 gives 1.6 g of the starting material LMP 45-1 and 460 mg of product.

- 87 -

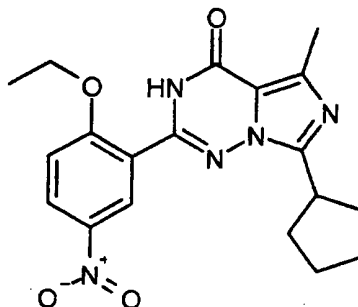
Yield 460 mg (9.3% of theory)

MS (DCI, NH₃): m/z (%) = 411 (M+H) (100)

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 1.55 (t, 3 H); 1.68-2.21 (m, 8 H); 2.67 (s, 3 H);
2.80 (dd, 1 H); 2.95 (t, 1 H); 3.38-3.41 (m, 1 H); 3.67 (qui, 1 H); 3.98 (dd, 1 H);
4.12-4.32 (m, 3 H); 6.92-7.13 (m, 2 H); 7.78 (d, 1 H).

Example 41A

2-(2-Ethoxy-5-nitrophenyl)-5-methyl-7-cyclopentyl-3H-imidazo[5,1-f][1,2,4]-triazin-
4-one



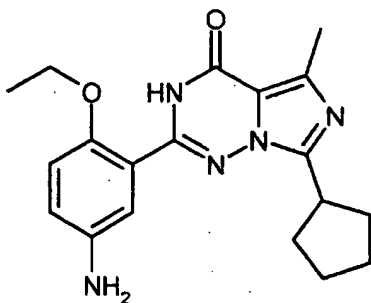
Using an ice-acetone bath, 48.6 ml of trifluoroacetic acid (TFA) and 12.1 ml of 70%
strength nitric acid are cooled to -10°C, 3.0 g (8.86 mmol) of the compound from
example 25A, dissolved in 7 ml of TFA are added dropwise, and the mixture is
stirred at 0°C for 20 hours. The reaction solution is stirred into 400 ml of ice-water
and 200 ml of dichloromethane and neutralized using about 200 ml of saturated
sodium bicarbonate solution. The aqueous phase is separated off and extracted
3 times with dichloromethane, and the combined organic phases are dried and
concentrated. The residue is chromatographed on silica gel using toluene with added
ethyl acetate in a gradient from 11 to 60%.

Yield: 2.56 g (75.5% of theory)

¹H-NMR (200 MHz, DMSO): 1.37 (t, 3H), 1.58-2.00 (m, 8H), 2.49 (s, 3H), 3.50
(quin., 1H), 4.26 (quar, 2H), 7.39 (d, 1H), 8.39-8.47 (m, 2H), 11.77 (s, 1H).

Example 42A

2-(5-Amino-2-ethoxyphenyl)-5-methyl-7-cyclopentyl-3H-imidazo[5,1-f][1,2,4]-triazin-4-one



5

In 86 ml of ethanol and 86 ml of tetrahydrofuran 2.56 g (6.68 mmol) of the compound from example 41A are stirred in the presence of 288 mg of Pd/C (10%) under an H₂ atmosphere for 20 hours. The reaction solution is filtered with suction through 30 ml of silica gel, the filter cake is washed with ethanol/tetrahydrofuran and the filtrate is concentrated and dried under high vacuum overnight. The crude product is chromatographed on 500 ml of silica gel using toluene and ethyl acetate in a gradient system.

10

Yield: 2.1 g (92.8% of theory)

15

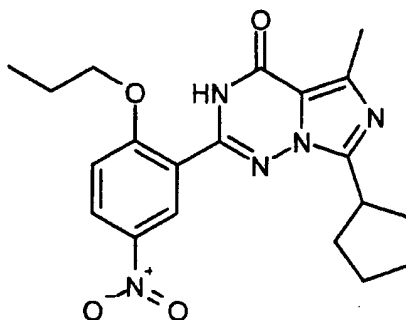
¹H-NMR (200 MHz, DMSO): 1.25 (t, 3H), 1.58-2.0 (m, 8H), 2.48 (s, 3H), 3.41-3.58 (quin., 1H), 3.97 (quar, 2H), 4.92 (s, 2H), 6.69-6.90 (dd and d, 3H), 11.34 (s, 1H).

Example 43A

20

2-(5-Nitro-2-propoxyphenyl)-5-methyl-7-cyclopentyl-3H-imidazo[5,1-f][1,2,4]-triazin-4-one

- 89 -



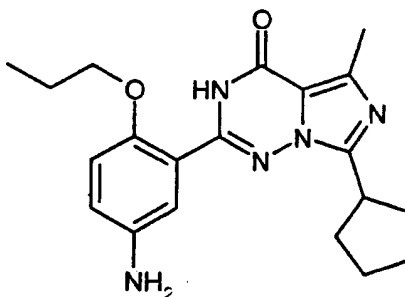
Analogously to the procedure of example 41A, 10.0 g (28.4 mmol) of the compound from example 26A are nitrated in 160 ml of trifluoroacetic acid and 40 ml of 70% strength nitric acid. The product is purified by silica gel chromatography using toluene and ethyl acetate in a gradient system.

Yield: 5.15 g (45.7% of theory).

¹H-NMR (200MHz, DMSO): 0.95 (t, 3H), 1.60-1.93 (m, 8H), 1.93-2.10 (m, 2H), 2.50 (s, 3H), 3.50 (quin., 1H), 4.17 (t, 2H), 7.40 (dd, 1H), 8.38-8.46 (m, 2H), 11.62 (s, 1H).

Example 44A

2-(5-Amino-2-propoxyphenyl)-5-methyl-7-cyclopentyl-3H-imidazo[5,1-f][1,2,4]-triazin-4-one



Analogously to the procedure of example 42A, 5.13 g (12.96 mmol) of the compound from example 43A are hydrogenated in tetrahydrofuran/ethanol (1:1) using 1.11 g of 10% Pd/C. The product is purified by silica gel chromatography using toluene and ethyl acetate as solvent gradient.

Yield: 4.39 g (92.1% of theory).

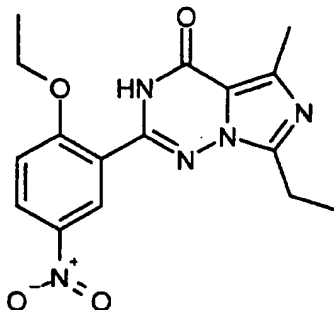
- 90 -

¹H-NMR (200MHz, DMSO): 0.91 (t, 3H), 1.57-2.00 (mm, 10H), 2.45 (s, 3H), 3.41-3.58 (quin., 1H), 3.88 (t, 2H), 4.93 (s, 2H), 6.72 (dd, 1H), 6.80 (d, 1H), 6.90 (d, 1H), 11.30 (s, 1H).

5

Example 45A

2-(2-Ethoxy-3-nitrophenyl)-5-methyl-7-propyl-3H-imidazo[5,1-f][1,2,4]-triazin-4-one



10 Analogously to the procedure of example 41A, 1.5 g (4.80 mmol) of the compound from example 16A are nitrated in 27 ml of trifluoroacetic acid and 6.6 ml of 70% strength nitric acid.

Yield: 1.73 g (83.7% of theory).

MS (ESI): 358 (M+H),

15 HPLC (analytic): 83.0% RT: 5.86 min, column: Nucleosil C18 (125X4mm), solvent: 0.01M H₃PO₄/ acetonitrile (gradient), flow rate: 2 ml/min, 200-400nm.

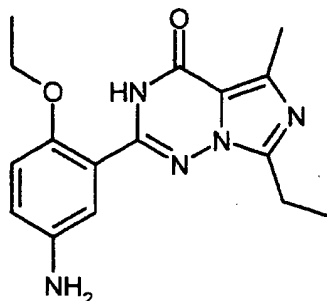
TLC: R_f=0.43 (toluene:ethyl acetate = 2:8).

20

Example 46A

2-(5-Amino-2-ethoxyphenyl)-5-methyl-7-propyl-3H-imidazo[5,1-f][1,2,4]-triazin-4-one

- 91 -



Analogously to the procedure of example 42A, 1.72 g (4.63 mmol) of the compound from example 45A are hydrogenated in 150 ml of ethanol using 200 mg of 10% Pd/C.

5 Yield: 862 mg (56.9% of theory).

¹H-NMR (200MHz, DMSO): 0.92 (t, 3H), 1.25 (t, 3H), 1.64-1.82 (hex, 2H), 2.50 (s, 3H), 2.82 (t, 2H), 3.90-4.01 (quar, 2H), 4.93 (s, 2H), 6.72 (dd, 1H), 6.80 (d, 1H), 6.90 (d, 1H), 11.35 (s, 1H);

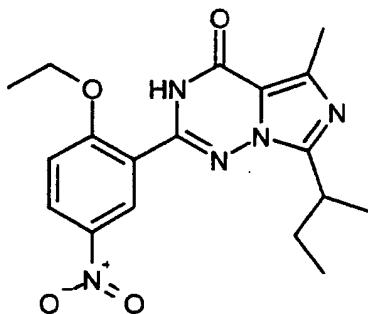
MS (DCI): 354 (M+H).

10 TLC: R_f=0.33 (toluene:ethyl acetate = 1:9).

Example 47A

2-(2-Ethoxy-5-nitrophenyl)-5-methyl-7-(1-ethylpropyl)-3H-imidazo[5,1-f][1,2,4]-triazin-4-one

15



Analogously to the procedure of example 41A, 2.0 g (5.88 mmol) of the compound from example 18A are nitrated in 33 ml of trifluoroacetic acid and 8.3 ml of 70% strength nitric acid. The product is purified by chromatography on 1000 ml of silica

20

- 92 -

gel using toluene and ethyl acetate in a gradient system.

Yield: 1.84 g (81.3% of theory).

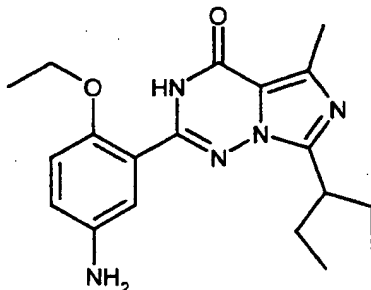
¹H-NMR (200MHz, DMSO): 0.73 (t, 6H), 1.16 (t, 3H), 1.61-1.82 (m, 4H), 2.50 (s, 3H), 3.01-3.18 (m, 1H), 4.00 (quar, 2H), 7.49 (t, 1H), 7.91 (dd, 1H), 8.12 (dd, 1H), 12.92 (s, 1H).

5

Example 48A

2-(5-Amino-2-ethoxyphenyl)-5-methyl-7-(1-ethylpropyl)-3H-imidazo[5,1-f][1,2,4]-triazin-4-one

10



Analogously to the procedure of example 42A, 1.84 g (4.77 mmol) of the compound from example 47A are hydrogenated in 150 g of ethanol using 200 mg of 10% Pd/C.

Yield: 1.57 g (92.4% of theory).

¹H-NMR (200MHz, DMSO): 0.75 (t, 6H), 1.24 (t, 3H), 1.66-1.84 (m, 4H), 2.50 (s, 3H), 3.11 (quin., 1H), 3.98 (quar, 2H), 4.93 (s, 2H), 6.71 (dd, 1H), 6.78 (d, 1H), 6.90 (d, 1H), 11.33 (s, 1H).

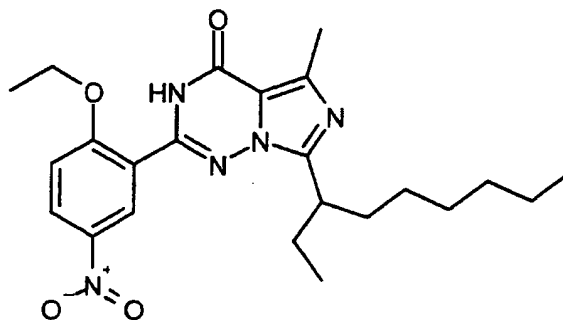
15

Example 49A

2-(2-Ethoxy-5-nitrophenyl)-5-methyl-7-(2-ethylheptyl)-3H-imidazo[5,1-f][1,2,4]-triazin-4-one

20

- 93 -



Analogously to the procedure of example 41A, 3.0 g (7.57 mmol) of the compound from example 23A are nitrated in 42.5 ml of trifluoroacetic acid and 10.7 ml of 70% strength nitric acid. The product is purified by chromatography on 500 ml of silica gel using cyclohexane and ethyl acetate in a gradient system of from 95:5 to 40:60.

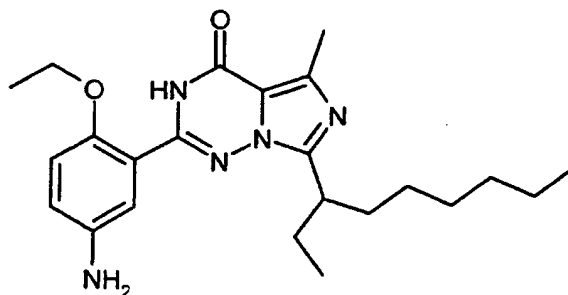
Yield: 1.95 g (58.4% of theory).

TLC: R_f =0.65 (cyclohexane:ethyl acetate = 2:8).

10

Example 50A

2-(5-Amino-2-ethoxyphenyl)-5-methyl-7-(2-ethylheptyl)-3H-imidazo[5,1-f][1,2,4]-triazin-4-one

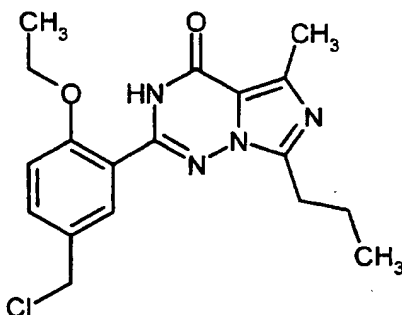


Analogously to the procedure of example 42A, 1.95 g (4.42 mmol) of the compound from example 49A are hydrogenated in 120 g of ethanol using 200 mg of 10% Pd/C. Chromatography on 400 ml of silica gel using cyclohexane and ethyl acetate in a gradient system from 90:10 to 40:60 gives 1.26 g (69.4% of theory).

$^1\text{H-NMR}$ (200MHz, DMSO): 0.70-0.83 (m, 6H), 1.11-1.80 (m, 12H), 1.62-1.81 (m, 3H), 2.50 (s, 3H), 3.11-3.25 (quin., 1H), 3.97 (quar, 2H), 4.95 (s, 2H), 6.70-6.80 (m, 2H), 6.90 (d, 1H), 11.35 (s, 1H).

Example 51A

2-(2-Ethoxy-5-chloromethylphenyl)-5-methyl-7-n-propyl-3H-imidazo[5,1-f][1,2,4]-
 triazin-4-one



A suspension of 1.50 g (4.8 mmol) of the compound from example 16A and 0.43 g (4.8 mmol) of paraformaldehyde in 25 ml of conc. HCl was heated at 120°C for 2 h. The reaction mixture was poured into ice-water and extracted twice with ethyl acetate and then twice with CH₂Cl₂. The CH₂Cl₂ phase was dried over MgSO₄ and concentrated under reduced pressure. This gave 1.22 g (70.4%) of the desired product.

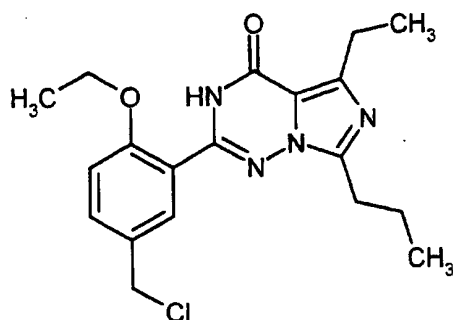
MS (DCI, NH₃): m/z (%) = 361 [M+H] (100)

¹H-NMR (200 MHz, D₆-DMSO): δ = 0.94 (t, 3H, CH₃); 1.32 (t, 3H, CH₃); 1.82 (g, 2H, CH₂); 2.61 (s, 3H, CH₃); 3.02 (t, 2H, CH₂); 4.12 (g, 2H, CH₂); 4.81 (s, 2H, CH₂); 7.21 (d, 1H); 7.57 - 7.65 (m, 2H); 12.22 (bs, 1H, NH).

Example 52A

2-(2-Ethoxy-5-chloromethylphenyl)-5-ethyl-7-n-propyl-3H-imidazo[5,1-f][1,2,4]-
 triazin-4-one

- 95 -

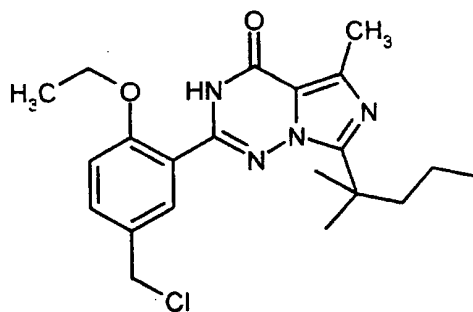


The preparation is carried out analogously to the procedure of example 51A using 1 g (3.06 mmol) of the compound from example 17A and 276 mg (3.06 mmol) of paraformaldehyde.

5 Yield: 732 mg (59.6%)

Example 53A

10 2-(2-Ethoxy-5-chloromethylphenyl)-5-methyl-7-(1,1-dimethylbutyl)-3H-imidazo[5,1-f][1,2,4]-triazin-4-one



The preparation is carried out analogously to the procedure of example 51A using 1.5 g (4.2 mmol) of the compound from example 19A and 380 mg (4.2 mmol) of paraformaldehyde.

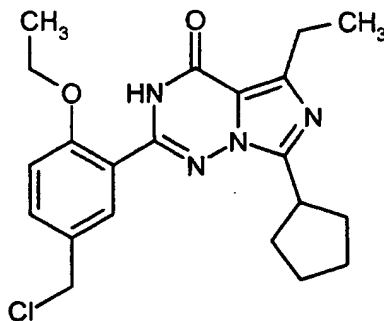
15 Yield: 850 mg (49.8%)

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): 0.83 (t, 3H), 1.05 – 1.2 (m, 2H); 1.55 (s, 6H); 1.6 (t, 3H); 1.95 – 2.1 (m, 2H); 2.65 (s, 3H); 4.3 (quar., 2H); 4.62 (s, 2H); 7.05 (d, 1H); 7.53 (dd, 1H); 8.12 (d, 1H); 9.9 (s, 1H).

20

Example 54A

2-(2-Ethoxy-5-chloromethylphenyl)-5-ethyl-7-cyclopentyl-3H-imidazo[5,1-f][1,2,4]-triazin-4-one



5 A suspension of 1.0 g (2.8 mmol) of the compound from example 27A and 256 mg (2.8 mmol) of paraformaldehyde in 20 ml of conc. HCl was heated at 120°C for 2 h, giving a homogeneous solution. This solution was poured into ice-water and extracted twice with CH₂Cl₂, and the organic phase was dried over MgSO₄ and concentrated under reduced pressure. Recrystallization from CH₂Cl₂ / ether gave
10 314 mg (27.6 %) of the desired product. Concentration of the mother liquor gave a further 806 mg (70.9%) of product.

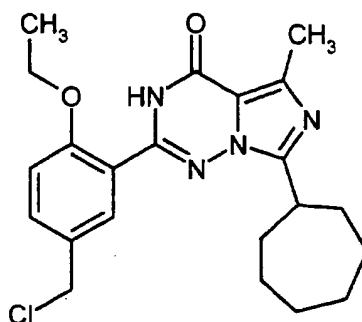
MS (EI): m/z (%) = 400 [M⁺] (28)

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 1.50 (t, 3H, CH₃), 1.61 (t, 3H, CH₃), 1.62 - 2.45 (m, 8H, 4 x CH₂), 3.33 (t, 2H, CH₂), 3.91 (m, 1H, CH), 4.28 (g, 2H, CH₂O), 4.61 (s,
15 2H, CH₂), 7.10 (d, 1H), 7.63 (dd, 1H), 8.15 (d, 1H), 10.51 (bs, 1H, NH).

Example 55A

2-(2-Ethoxy-5-chloromethylphenyl)-5-methyl-7-cycloheptyl-3H-imidazo[5,1-f][1,2,4]-triazin-4-one
20

- 97 -



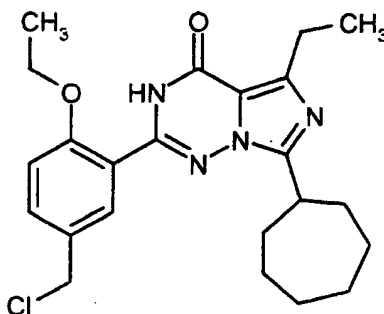
A suspension of 600 mg (1.6 mmol) of the compound from example 28A and 147 mg (1.6 mmol) of paraformaldehyde in 10 ml of conc. HCl was heated at 120°C for a total of 4 h, with foaming reaction product being rinsed from the condenser. The mixture was poured into ice-water, the aqueous phase was extracted twice with ethyl acetate and the organic phase was dried over MgSO₄. The organic phase was concentrated and the residue was then triturated with ether, and precipitated product was filtered off. This gave 558 mg of a 9:1 - mixture of product and starting material and another 189 mg (26.5%) of product by concentration of the mother liquor.

MS (DCI, NH₃): m/z (%) = 415 [M + H] (100)

¹H-NMR (200 MHz, D₆-DMSO): δ = 1.30 (t, 3H, CH₃), 1.45 - 2.15 (m, 12H, 6 x CH₂), 2.60 (s, 3H, CH₃), 3.45 (m, 1H, CH), 4.13 (g, 2H, CH₂), 4.82 (s, 2H, CH₂), 7.19 (dd, 1H), 7.62 (m, 2H), 12.18 (bs, 1H, NH).

Example 56A

2-(2-Ethoxy-5-chloromethylphenyl)-5-ethyl-7-cycloheptyl-3H-imidazo[5,1-f][1,2,4]-triazin-4-one



Analogously to example 51A, 100 mg (0.26 mmol) of the compound from

- 98 -

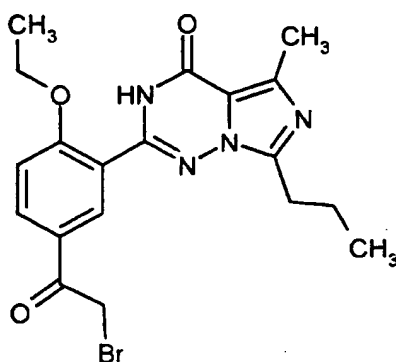
Example 29A in 2 ml of conc. HCl were heated with 23.7 mg (0.26 mmol) of paraformaldehyde at 120°C for 2 h. Chromatographic purification (gradient: CH₂Cl₂ : MeOH = 1 ----> 50 : 1) gave 60.8 mg (53.9%) of the desired product.

MS (DCI, NH₃): m/z (%) = 429 [M + H] (100)

5 ¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 1.32 (t, 3H, CH₃), 1.58 (t, 3H, CH₃), 1.60 - 2.08 (m, 12H, 6 x CH₂), 3.02 (g, 2H, CH₂), 3.44 (m, 1H, CH), 4.26 (g, 2H, CH₂O), 4.63 (s, 2H, CH₂), 7.06 (d, 1H), 7.54 (dd, 1H), 8.16 (d, 1H), 9.84 (bs, 1H, NH).

10 **Example 57A**

2-[5-(2-Bromoacetyl)-2-ethoxyphenyl]-5-methyl-7-propyl-3H-imidazo[5,1-f][1,2,4]-triazin-4-o



15 A solution, cooled to 0°C, of 4g (12.8 mmol) of the compound from example 16A in 80 ml of CH₂Cl₂ was initially admixed dropwise with 5.17g (25.6 mmol) of bromoacetyl bromide and then, a little at a time, with 5.12g (38.4 mmol) of AlCl₃. The mixture was warmed to room temperature and then stirred for 30 min. and heated at reflux for 2 h. The reaction mixture was poured into ice-water and extracted once with CH₂Cl₂, and the organic phase was washed with sat. NaCl solution and

20 dried over MgSO₄. The residue obtained after concentration under reduced pressure was triturated with ether, and the product was filtered off with suction. This gave 6.2g (> 95%) of the desired product as a mixture of phenacyl bromide and phenacyl chloride.

MS (ESI): m/z = 435 [M (Br) + H] (100), 389 [M (Cl) + H] (85)

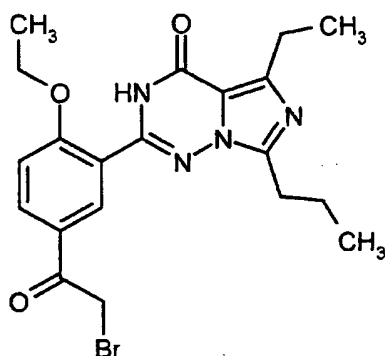
25 ¹H-NMR (200 MHz, D₆-DMSO) : δ = 0.94 (t, 3H, CH₃), 1.32 (t, 3H, CH₃), 1.78 (m,

- 99 -

2H, CH₂), 2.61 (s, 3H, CH₃), 3.03 (t, 2H, CH₂), 4.25 (g, 2H, CH₂), 4.89 (s, 2H, CH₂-Br), 5.18 (s, 2H, CH₂-Cl), 7.34 (d, 1H), 8.07 - 8.25 (m, 2H), 12.40 (bs, 1H, NH)

5 **Example 58A**

2-[5-(2-Bromoacetyl)-2-ethoxyphenyl]-5-ethyl-7-propyl-3H-imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4-one



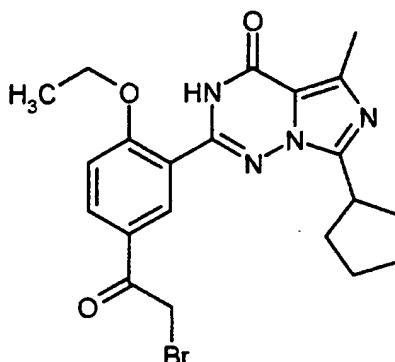
10 A solution, cooled to 0°C, of 1 g (3.1 mmol) of the compound from example 17A in 80 ml of CH₂Cl₂ was admixed dropwise with 1.2 g (6.1 mmol) of bromoacetyl bromide and a little at a time with 1.2 g (9.1 mmol) of AlCl₃. The reaction mixture was warmed to room temperature (30 min.) and then heated at reflux for 2 h and carefully poured into ice-water. Following extraction with CH₂Cl₂, drying over MgSO₄ and concentration under reduced pressure, the residue was triturated with
15 ether. This gave 1.33 g (33% pure according to LC-MS) of the desired product which was reacted further without further purification.

MS (ESI): m/z (%) = 447 [M + H] (100)

20 **Example 59A**

2-[5-(2-Bromoacetyl)-2-ethoxyphenyl]-5-methyl-7-cyclopentyl-3H-imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4-one

- 100 -



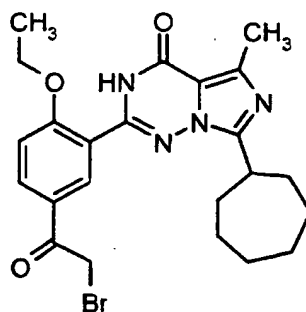
The compound was obtained analogously to the compound from example 57A from 1 g (2.95 mmol) of the compound from example 25A and 1.19 g (5.9 mmol) of bromoacetyl bromide in the presence of 1.18 g (8.86 mmol) of aluminum trichloride.

5 M.p.: 186°C (ethyl acetate/ether)

Yield: 770 mg (57%)

Example 60A

10 2-[5-(2-Bromoacetyl)-2-ethoxyphenyl]-5-methyl-7-cycloheptyl-3H-imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4-one



15 Analogously to example 57A, 1.36g (3.7 mmol) of the compound from example 28A were reacted with 1.5g (7.4 mmol) of bromoacetyl bromide and 1.48 g (1.1 mmol) of aluminum trichloride. Trituration with ether gave 1.2 g (66.3%) of the desired product.

MS (DCI / NH₃): m/z (%) = 487 [M + H] (27 %)

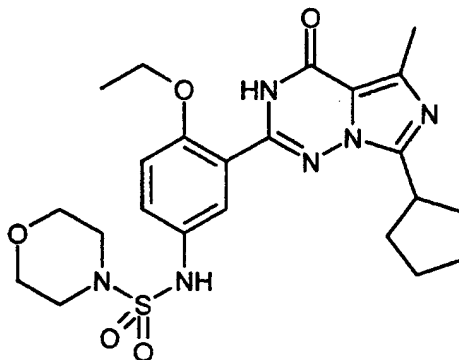
¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 1.63 (t, 3H, CH₃), 1.75 (bs, 6H), 1.89 - 2.42 (m, 6H), 2.94 (s, 3H, CH₃), 3.75 (m, 1H, CH), 4.37 (s, 2H, CH₂-Br), 4.43 (g, 2H, CH₂),

- 101 -

4.63 (s, 2H, CH₂Cl), 7.23 (d, 1H), 8.25 (dd, 1H), 8.35 (d, 1H), 10.38 (bs, 1H, NH)

Preparation of the active compounds**Example 1**

2-[2-Ethoxy-5-(4-morpholinyl-sulfonamido)phenyl]-5-methyl-7-cyclopentyl-3H-imidazo-[5,1-f][1,2,4]-triazin-4-one



250 mg (0.71 mmol) of the amino compound from example 42A are dissolved in 10 g of dichloromethane and cooled to 0°C, and 525 mg (2.83 mmol) of morpholine N-sulfonyl chloride, dissolved in 5 g of dichloromethane, are added under argon. The mixture is stirred without cooling for 30 minutes, and 336 mg (4.24 mmol) of pyridine p.a. are then added dropwise. After a further 30 minutes, another 3.4 ml of pyridine are added dropwise, and the mixture is stirred at room temperature overnight. The reaction solution is concentrated under reduced pressure at 40°C, whereupon the color of the solution changes to an intensive red. The mixture is stirred with 20 ml of ammonium chloride solution, with addition of a little sodium bicarbonate solution, for about 10 minutes and then extracted 4 times with ethyl acetate, and the extracts are dried and concentrated. The red oil is dissolved in 10 ml of toluene, applied to 100 ml of silica gel and chromatographed using toluene/ethyl acetate in a gradient system of from 80:20 to 20:80. The desired fractions are combined, concentrated and dried under reduced pressure.

Yield: 211 mg (59.0% of theory).

¹H-NMR (200 MHz, DMSO): 1.31 (t, 3H), 1.55-2.10 (m, 8H), 2.48 (s, 3H), 3.10 (m, 4H), 3.41-3.51 (quin., 1H), 3.55 (m, 4H), 4.09 (quar, 2H), 7.10-7.26 (m, 2H), 7.38 (dd, 1H), 9.90 (s, 1H), 11.51 (s, 1H);

HPLC (analytic): 99.9% RT: 3.62 min. column: Nucleosil C18 (125X4mm), mobile

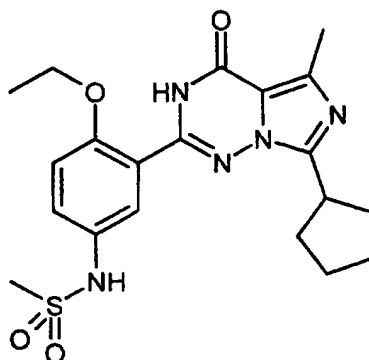
phase: 0.01 M H₃PO₄/ acetonitrile (gradient), flow rate: 2ml/min, 200-400 nm.

The following compounds are prepared analogously to the procedure of example 1 (example 2 to example 12):

5

Example 2

2-[2-Ethoxy-5-(4-methanesulfonylamino)phenyl]-5-methyl-7-cyclopentyl-3H-imidazo-[5,1-f][1,2,4]-triazin-4-one



10

150 mg (0.42 mmol) of the compound from example 42A are reacted with 72.9 mg (0.64 mmol) of methanesulfonyl chloride.

Yield: 172 mg (93.9% of theory).

¹H-NMR (200 MHz, DMSO): 1.30 (t, 3H), 1.59-2.03 (m, 8H), 2.47 (s, 3H), 2.97 (s, 3H), 3.47 (quin., 1H), 3.99-4.14 (m, 2H), 7.17 (d, 1H), 7.33-7.40 (dd, 2H).

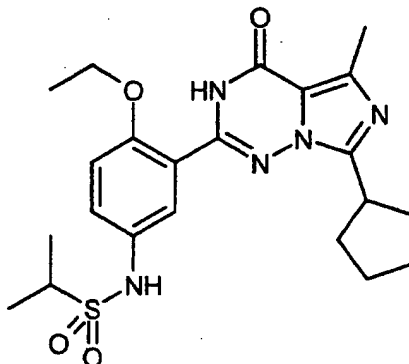
15

Example 3

2-[2-Ethoxy-5-(4-isopropylsulfonylamino)phenyl]-5-methyl-7-cyclopentyl-3H-imidazo-[5,1-f][1,2,4]-triazin-4-one

20

- 104 -



100 mg (0.28 mmol) of the compound from example 42A are reacted with 60.5 mg (0.42 mmol) of isopropylsulfonyl chloride.

Yield: 112 mg (86.1% of theory).

5 MS (DCI): 460 (M+H).

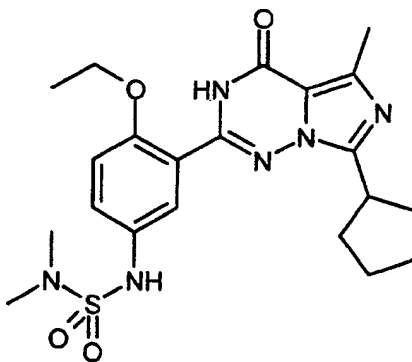
HPLC (analytic): 81.6% RT: 5.85 min, column: Nucleosil C18 (125X4mm), mobile phase: 0.01M H₃PO₄/ acetonitrile (gradient), flow rate: 2 ml/min, 200-400 nm,

TLC: R_f=0.55 (cyclohexane:ethyl acetate = 2:8).

10

Example 4

2-[5-(4-N,N-Dimethylsulfonylamino)-2-ethoxyphenyl]-5-methyl-7-cyclopentyl-3H-imidazo-[5,1-f][1,2,4]-triazin-4-one



15 100 mg (0.28 mmol) of the compound from example 42A are stirred with 183 mg (1.27 mmol) of N,N-dimethylsulfonyl chloride and 0.30 ml (3.71 mmol) of pyridine for 2 days. Yield: 90.8 mg (69.7% of theory).

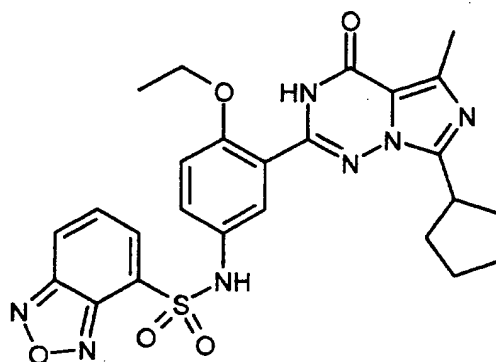
¹H-NMR (300 MHz, DMSO): 1.30 (t, 3H), 1.59-2.07 (m, 8H), 2.47 (s, 3H), 2.70 (s,

- 105 -

6H), 3.45 (quin., 1H), 4.07 (quar, 2H), 7.10 (d, 1H), 7.32 (dd, 1H), 7.39 (d, 1H);
MS (DCI): 461 (M+H).

5 **Example 5**

2-[2-Ethoxy-5-(benzofurazane-4-sulfonylamino)phenyl]-5-methyl-7-cyclopentyl-3H-imidazo-[5,1-f][1,2,4]-triazin-4-one



120 mg (0.34 mmol) of the compound from example 42A are reacted with 111 mg
10 (0.509 mmol) of benzofurazane-4-sulfonyl chloride and 0.17 ml (2.10 mmol) of pyridine. Yield: 109 mg (60.1% of theory).

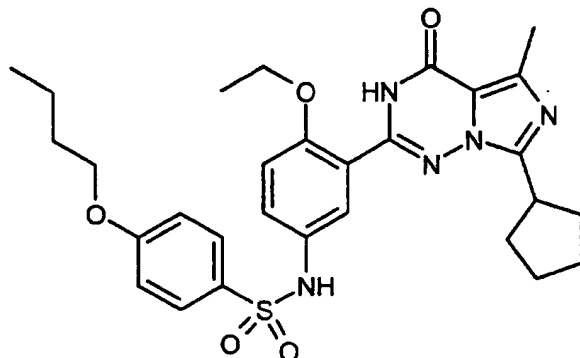
¹H-NMR (200 MHz, DMSO): 1.10 (t, 3H), 1.63-2.05 (m, 8H), 2.45 (s, 3H), 3.39 (quin., 1H), 4.00 (quar, 2H), 7.04 (d, 1H), 7.12-7.28 (m, 2H), 7.70 (dd, 1H), 8.09 (d, 1H), 8.38 (d, 1H), 10.84 (s, 1H), 11.39 (s, 1H);

15 MS (DCI): 536 (M+H).

Example 6

20 2-[5-(4-n-Butoxybenzenesulfonylamino)-2-ethoxyphenyl]-5-methyl-7-cyclopentyl-3H-imidazo-[5,1-f][1,2,4]-triazin-4-one

- 106 -



150 mg (0.424 mmol) of the compound from example 42A are reacted with 186 mg (0.747 mmol) of 4-(n-butoxy)-benzenesulfonyl chloride and 0.34 g (4.30 mmol) of pyridine in 6 ml of tetrahydrofuran.

5 Yield: 99.5 mg (41.4 % of theory).

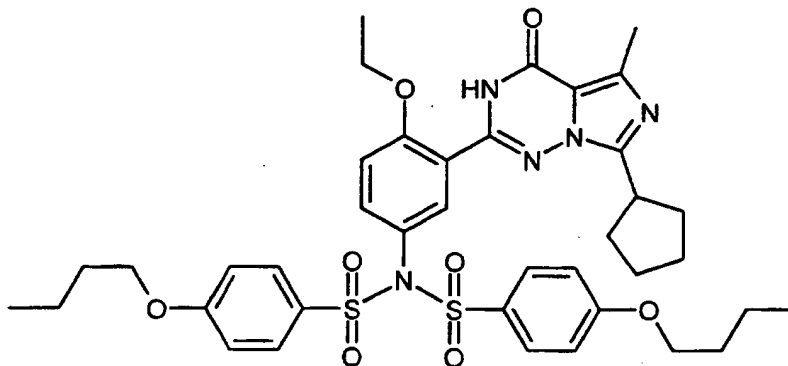
¹H-NMR (300 MHz, DMSO): 0.92 (t, 3H), 1.25 (t, 3H), 1.40 (hex., 2H), 1.60-2.05 (m, 10H), 2.45 (s, 3H), 3.43 (quin., 1H), 4.00 (m, 4H), 7.03 (dd, 3H), 7.15-7.28 (m, 2H), 7.67 (d, 2H), 10.03 (s, 1H), 11.43 (s, 1H);

MS (ESI): 566 (M+H).

10

Example 7

2-[5-Bis(N,N-4-Butoxybenzenesulfonyl)amino-2-ethoxy-phenyl]-5-methyl-7-cyclopentyl-3H-imidazo[5,1-f][1,2,4]-triazin-4-one



15

- 107 -

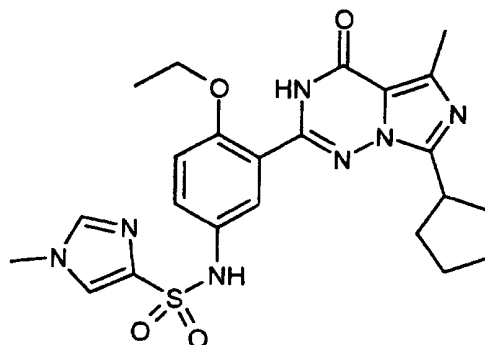
In example 6, 63.3 mg (19.2% of theory) of the bis derivative are isolated as a by-product.

¹H-NMR (200 MHz, DMSO): 0.95 (t, 6H), 1.30-1.52 (m, 8H), 1.65-2.03 (m, 11H), 2.47 (s, 3H), 3.47 (quin., 1H), 4.04-4.21 (m, 6H), 7.06-7.25 (m, 7H), 7.72 (d, 4H), 11.54 (s, 1H);

MS (ESI): 778 (M+H).

Example 8

2-[2-Ethoxy-5-(1-methylimidazole-4-sulfonylamino)phenyl]-5-methyl-7-cyclopentyl-3H-imidazo-[5,1-f][1,2,4]-triazin-4-one



150 mg (0.424 mmol) of the compound from example 42A are reacted with 307 mg (1.70 mmol) of 1-methylimidazole-4-sulfonyl chloride and 0.34 ml (4.24 mmol) of pyridine in 5 ml of tetrahydrofuran.

Yield: 155 mg (73.8% of theory).

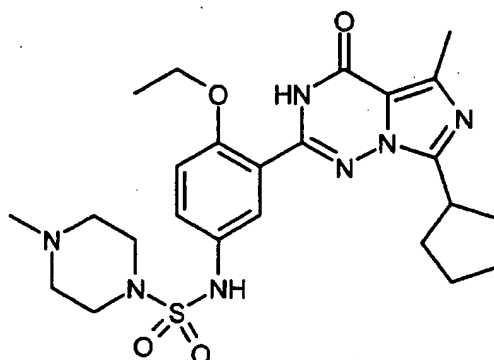
¹H NMR (200 MHz, DMSO): 1.27 (t, 3H), 1.55-2.10 (m, 8H), 2.47 (s, 3H), 3.47 (quint., 1H), 3.65 (s, 3H), 4.02 (quar, 2H), 7.05 (d, 1H), 7.30 (dd, 2H), 7.75 (dd, 2H), 10.13 (s, 1H), 11.47 (s, 1H);

MS (ESI): 498 (M+H).

Example 9

2-[2-Ethoxy-5-(4-methylpiperazin-1-yl-sulfonylamino)phenyl]-5-methyl-7-cyclopentyl-3H-imidazo-[5,1-f][1,2,4]-triazin-4-one

- 108 -



120 mg (0.34 mmol) of the compound from example 42A are reacted with 319 mg (1.36 mmol) of 4-methyl-1-piperazinesulfonyl chloride in 8 ml (98.9 mmol) of pyridine overnight.

5 Yield: 25.8 mg (14.7% of theory).

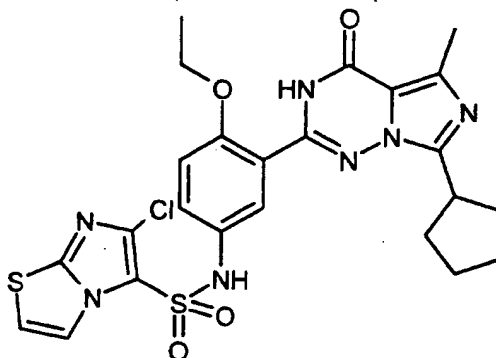
¹H NMR (200 MHz, CDCl₃): 1.56 (t, 3H), 1.65-2.20 (m, 9H), 2.27 (s, 3H), 2.42 (t, 4H), 2.62 (s, 3H), 3.30 (t, 4H), 3.62 (quin., 1H), 4.22 (quar, 2H), 7.02 (d, 1H), 7.40 (dd, 1H), 7.97 (d, 1H), 10.00 (s, 1H);

MS (ESI): 516 (M+H).

10

Example 10

2-[5-(6-Chloroimidazo(2,1-b)thiazole-5-sulfonylamino)-2-ethoxyphenyl]-5-methyl-7-cyclopentyl-3H-imidazo[5,1-f][1,2,4]-triazin-4-one



15

149 mg (0.42 mmol) of the compound from example 42A are reacted with 328 mg (1.28 mmol) of 6-chloroimidazo(2,1-b)thiazole-5-sulfonyl chloride and 0.68 ml (8.41 mmol) of pyridine in tetrahydrofuran, initially at room temperature and then at

- 109 -

50°C.

Yield: 9.6 mg (4.0% of theory).

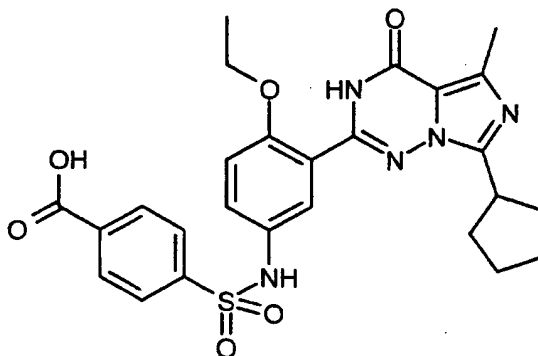
MS (ESI): 574 (M+H).

TLC: R_f =0.54 (toluene:ethyl acetate = 2:8).

5

Example 11

2-[5-(4-Carboxybenzenesulfonylamino)-2-ethoxyphenyl]-5-methyl-7-cyclopentyl-3H-imidazo[5,1-f][1,2,4]-triazin-4-one



10

100 mg (0.283 mmol) of the compound from example 42A are reacted with 187 mg (0.849 mmol) of 4-chlorosulfonylbenzoic acid and 224 mg (2.83 mmol) of pyridine in 6 ml of tetrahydrofuran overnight.

Yield: 131 mg (85.9% of theory).

15

MS (DCI/NH₃): 538 (M+H).

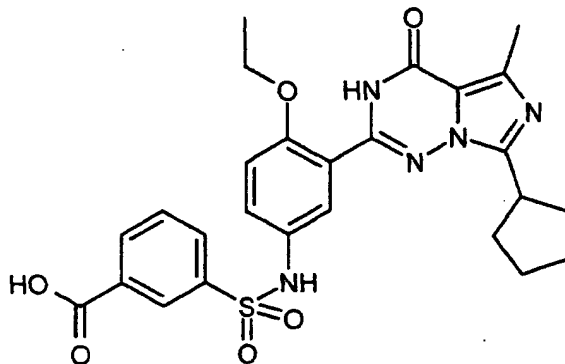
HPLC (analytical): 89.6% RT: 5.66 min, column: Nucleosil C18 (125X4mm), mobile phase: 0.01M H₃PO₄/ acetonitrile (gradient), flow rate: 2ml/min, 200-400nm;

TLC: R_f =0.30 (ethyl acetate:methanol = 2:8).

- 110 -

Example 12

2-[5-(3-Carboxybenzenesulfonylamido)-2-ethoxyphenyl]-5-methyl-7-cyclopentyl-3H-imidazo[5,1-f][1,2,4]-triazin-4-one



- 5 100 mg (0.283 mmol) of the compound from example 42A are reacted with 187 mg (0.849 mmol) of 3-chlorosulfonylbenzoic acid and 224 mg (2.829 mmol) of pyridine in 6 ml of tetrahydrofuran overnight.

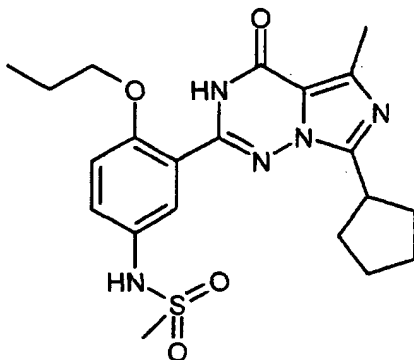
Yield: 110 mg (72.0% of theory).

- ¹H-NMR (200 MHz, DMSO): 1.25 (t, 3H), 1.57-2.08 (m, 8H), 2.47 (s, 3H), 3.37 (m, 1H), 4.02 (quar, 2H), 7.09 (d, 1H), 7.17 (m, 2H), 7.70 (t, 1H), 7.92 (d, 1H), 8.15 (d, 1H), 8.31 (s, 1H), 10.30 (s, 1H), 11.42 (s, 1H), 13.52 (s, 1H);

MS (DCI/NH₃): 538 (M+H).

Example 13

- 15 2-(5-Methylsulfonylamino-2-propoxyphenyl)-5-methyl-7-cyclopentyl-3H-imidazo[5,1-f][1,2,4]-triazin-4-one



- 111 -

With ice-cooling, 646 mg (8.16 mmol) of pyridine and, after 15 minutes of stirring, 140 mg (1.23 mmol) of methanesulfonyl chloride (dropwise) are added to 300 mg (0.816 mmol) of the amino compound from example 44A in 10 ml of dichloromethane. After 2.5 hours of stirring at room temperature, 60 ml of dichloromethane, 30 ml of water and 20 ml of NH_4Cl solution are stirred into the reaction mixture, the organic phase is separated off, the aqueous phase is reextracted with dichloromethane and the organic phases are combined, washed with saturated NaCl solution, dried and concentrated. Chromatography on 100 ml of silica gel using dichloromethane and methanol as a solvent gradient gives 315 mg (86.7% of theory).
 $^1\text{H-NMR}$ (200MHz, DMSO): 0.91 (t, 3H), 1.58-2.09 (m, 10H), 2.44 (s, 3H), 2.98 (s, 3H), 3.49 (quin., 1H), 4.00 (t, 2H), 7.18 (d, 1H), 7.35 (dd, 2H), 9.62 (s, 1H), 11.50 (s, 1H);

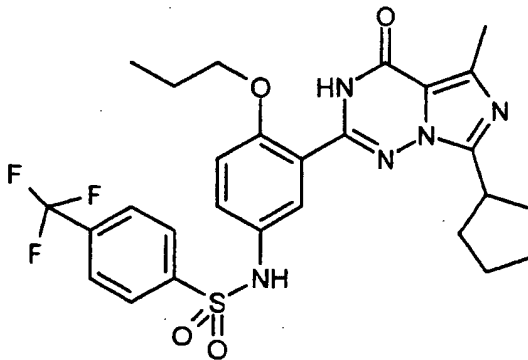
MS (ESI): 446 (M+H).

TLC: R_f =0.30 (toluene:ethyl acetate = 6:4).

The following compounds (example 14 to example 24) are prepared analogously to the procedure of example 19:

Example 14

2-[2-Propoxy-5-(3-trifluoromethyl)benzenesulfonamido)phenyl]-5-methyl-7-cyclopentyl-3H-imidazo[5,1-f][1,2,4]-triazin-4-one



- 112 -

120 mg (0.327 mmol) of the compound from example 44A are reacted with 120 mg (0.49 mmol) of 3-(trifluoromethyl)benzenesulfonyl chloride and 0.28 ml (3.27 mmol) of pyridine in 5 ml of tetrahydrofuran overnight.

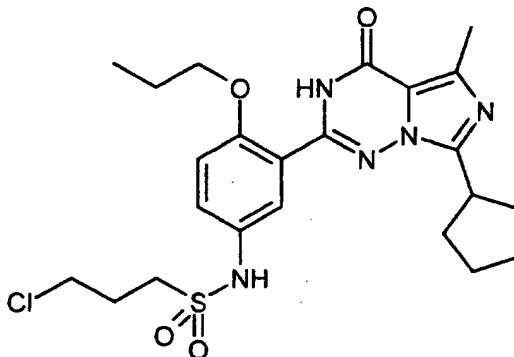
Yield: 128 mg (68.3% of theory).

- 5 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO): 0.90 (t, 3H), 1.65 (m, 4H), 1.80 (m, 4H), 1.95 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 3.43 (quin., 1H), 3.93 (t, 2H), 7.06 (d, 1H), 7.12-7.26 (m, 2H), 7.82 (t, 1H), 7.98 (t, 1H), 8.03 (d, 2H), 10.36 (s, 1H), 11.37 (s, 1H);
MS (DCI/ NH_3): 576 (M+H).

10

Example 15

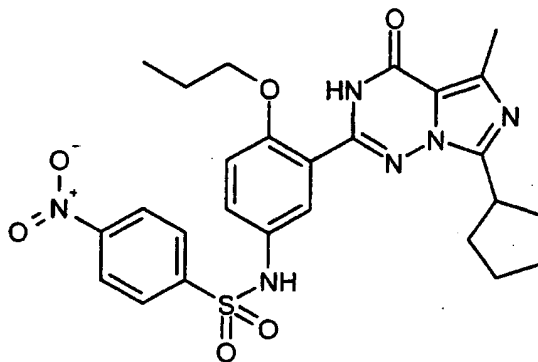
2-[5-(3-Chloropropanesulfonamido)-2-propoxyphenyl]-5-methyl-7-cyclopentyl-3H-imidazo[5,1-f][1,2,4]-triazin-4-one



- 15 368 mg (1.0 mmol) of the compound from example 44A are reacted with 266 mg (1.5 mmol) of 3-chloropropanesulfonyl chloride and 0.81 ml (10.0 mmol) of pyridine in 12 ml of dichloromethane for 3 hours.
Yield: 508 mg (85.7% of theory).
 $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, DMSO): 0.92 (t, 3H), 1.55-2.22 (m, 12H), 2.47 (s, 3H), 3.20 (t, 2H), 3.47 (quin., 1H), 3.75 (t, 2H), 3.97 (t, 2H) 7.18 (d, 1H), 7.39 (dd, 2H), 9.80 (s, 1H), 11.47 (s, 1H);
20 MS (ESI): 508 (M+H).

Example 16

2-[5-(p-Nitrobenzenesulfonamido)-2-propoxyphenyl]-5-methyl-7-cyclopentyl-3H-imidazo[5,1-f][1,2,4]-triazin-4-one



5 150 mg (0.408 mmol) of the compound from example 44A are reacted with 136 mg (0.612 mmol) of p-nitrobenzenesulfonyl chloride and 0.33 ml (4.08 mmol) of pyridine in 6 ml of tetrahydrofuran overnight.

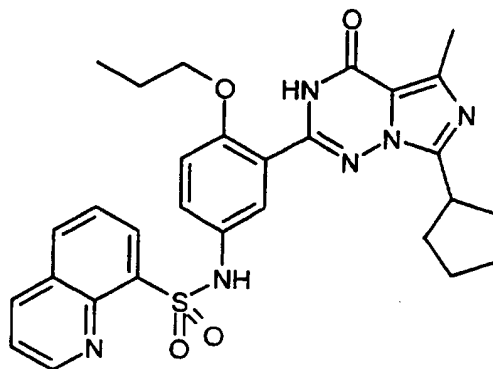
Yield: 205 mg (91.1% of theory).

¹H NMR (300 MHz, DMSO): 0.90 (t, 3H), 1.57-2.02 (m, 10H), 2.45 (s, 3H), 3.40 (quin., 1H), 3.92 (t, 2H), 7.08 (d, 1H), 7.23 (t, 2H), 7.97 (d, 2H), 8.38 (d, 2H), 10.52 (s, 1H), 11.43 (s, 1H);

MS (DCI/NH₃): 553 (M+H).

15 **Example 17**

2-[5-(Quinoline-8-sulfonamido)-2-propoxyphenyl]-5-methyl-7-cyclopentyl-3H-imidazo [5,1-f][1,2,4]-triazin-4-one



150 mg (0.408 mmol) of the compound from example 44A are reacted with 221 mg (0.96 mmol) of quinoline-8-sulfonyl chloride and 0.33 ml (4.08 mmol) of pyridine in 8 ml of tetrahydrofuran overnight.

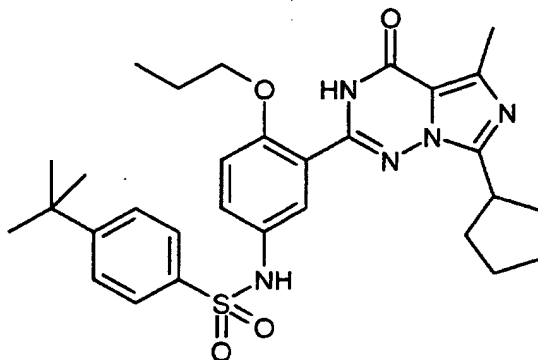
Yield: 180 mg (79.0% of theory).

- 5 ¹H NMR (200 MHz, DMSO): 0.85 (t, 3H), 1.50-2.03 (m, 10H), 2.43 (s, 3H), 3.30 (m, 1H), 3.82 (t, 2H), 6.93 (d, 1H), 7.17 (m, 2H), 7.63-7.77 (m, 2H), 8.30 (m, 2H), 8.53 (dd, 1H), 9.17 (dd, 1H), 9.90-10.17 (bs, 1H), 11.17-11.43 (bs, 1H);
MS : 559 (M+H).

10

Example 18

2-[5-(4-tert-Butylbenzenesulfonamido)-2-propoxyphenyl]-5-methyl-7-cyclopentyl-3H-imidazo [5,1-f][1,2,4]-triazin-4-one



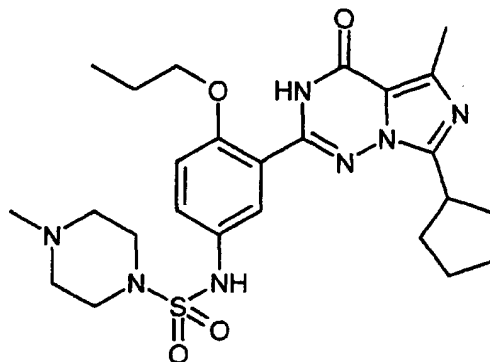
- 15 150 mg (0.408 mmol) of the compound from example 44A are reacted with 143 mg (0.612 mmol) of 4-tert-butylbenzenesulfonyl chloride and 0.33 ml (4.08 mmol) of pyridine in 8 ml of tetrahydrofuran for 1 hour.

Yield: 203 mg (88.0% of theory).

- 20 ¹H NMR (200 MHz, DMSO): 0.91 (t, 3H), 1.25 (s, 9H), 1.55-2.12 (m, 10H), 2.47 (s, 3H), 3.45 (quint., 1H), 3.93 (t, 2H), 7.07 (d, 1H), 7.20-7.30 (m, 2H), 7.57 (d, 2H), 7.70 (d, 2H), 10.25 (bs, 1H), 1.41 (bs, 1H);
MS (DCI/NH₃): 564 (M+H).

Example 19

2-[5-(4-Methylpiperazin-1-yl-sulfonylamino)-2-propoxy-phenyl]-5-methyl-7-cyclopentyl-3H-imidazo[5,1-f][1,2,4]-triazin-4-one



5 150 mg (0.408 mmol) of the compound from example 44A are treated with 576 mg (2.45 mmol) of 4-methyl-1-piperazinesulfonyl chloride in 6.6 ml (81.6 mmol) of pyridine for 3.5 hours.

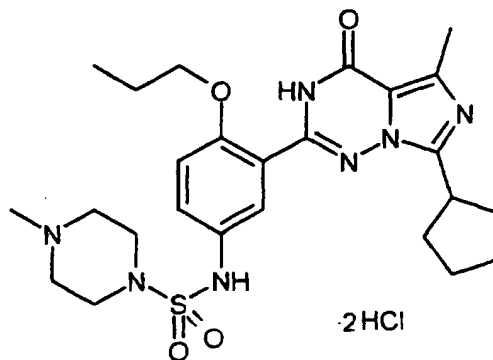
Yield: 106 mg (48.8 % of theory).

¹H NMR (300 MHz, DMSO): 0.93 (t, 3H), 1.53-2.10 (m, 10H), 2.17 (s, 3H), 2.27 (s, 4H), 2.47 (s, 3H), 3.08 (s, 4H), 3.48 (quin., 1H), 3.97 (t, 2H), 7.13 (d, 1H), 7.32 (dd, 1H), 7.40 (d, 1H), 9.87 (s, 1H), 11.48 (s, 1H);

MS (ESI): 530 (M+H).

15 **Example 20**

2-[5-(4-Methylpiperazin-1-yl-sulfonylamino)-2-propoxyphenyl]-5-methyl-7-cyclopentyl-3H-imidazo [5,1-f][1,2,4]-triazin-4-one dihydrochloride



- 116 -

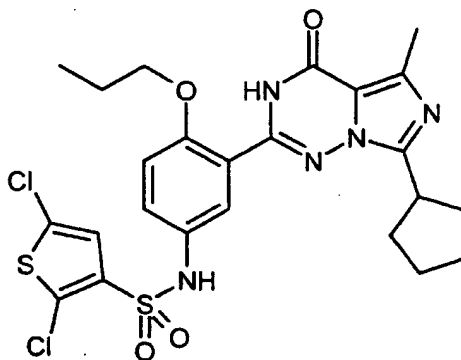
62.9 mg (0.119 mmol) of the compound from example 19 are dissolved in 5 ml of dichloromethane and filtered through a small glass frit, and the filter residue is washed with 1 ml of dichloromethane. 1 ml of 1M HCl in ether is added dropwise to the filtrate, giving a somewhat sticky precipitate which crystallizes after further stirring and scratching. After 15 minutes of stirring in 15 ml of ether, the crystalline product is filtered off with suction, washed with ether and dried under high vacuum. Yield: 36.3 mg (50.2% of theory).

MS (ESI): 530 (M+H) for the free base.

HPLC (analytic): 97.4% RT: 4.70 min, column: Nucleosil C18 (125X4mm), mobile phase: 0.01M H₃PO₄/ acetonitrile (gradient), flow rate: 2 ml/min, 200-400 nm.

Example 21

2-[5-(2,5-Dichlorothiophene-3-sulfonamido)-2-propoxyphenyl]-5-methyl-7-cyclopentyl-3H-imidazo [5,1-f][1,2,4]-triazin-4-one



150 mg (0.408 mmol) of the compound from example 44A are reacted with 308 mg (1.224 mmol) of 2,5-dichlorothiophene-3-sulfonyl chloride and 0.33 ml (4.08 mmol) of pyridine in tetrahydrofuran for 4 hours.

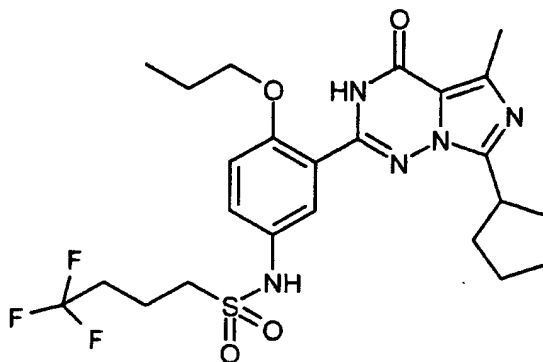
Yield: 66.1 mg (27.8% of theory).

¹H NMR (300 MHz, DMSO): 0.93 (t, 3H), 1.58-2.10 (m, 10H), 2.45 (s, 3H), 3.47 (quin., 1H), 3.97 (t, 2H), 7.12 (d, 1H), 7.22-7.31 (m, 3H), 10.57 (s, 1H), 11.48 (s, 1H);

MS (ESI): 582 (M+H).

Example 22

2-[2-Propoxy-5-(4,4,4-trifluoro-1-butanefonylamino)phenyl]-5-methyl-7-cyclopentyl-3H-imidazo[5,1-f][1,2,4]-triazin-4-one



5 150 mg (0.408 mmol) of the compound from example 44A are reacted with 183 mg (0.87 mmol) of 4,4,4-trifluoro-1-butanefonyl chloride and 484 mg (6.12 mmol) of pyridine in 8 ml of tetrahydrofuran for 3 hours.

Yield: 33.5 mg (15.2% of theory).

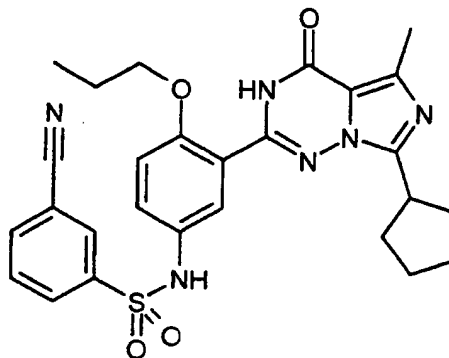
MS (DCI/NH₃): 542 (M+H)

10 HPLC (analytic): 97.5% RT: 6.99 min, column: Nucleosil C18 (125X4mm), mobile phase: 0.01M H₃PO₄ / acetonitrile (gradient), flow rate: 2 ml/min, 200-400 nm;

TLC: R_f=0.64 (toluene:ethyl acetate = 2:8).

15 **Example 23**

2-[5-(3-Cyanobenzenesulfonamido)-2-propoxyphenyl]-5-methyl-7-cyclopentyl-3H-imidazo[5,1-f][1,2,4]-triazin-4-one



200 mg (0.566 mmol) of the compound from example 44A are reacted with 342 mg (1.70 mmol) of 3-cyanobenzenesulfonyl chloride and 0.46 ml (5.66 mmol) of pyridine in 15 ml of tetrahydrofuran overnight.

Yield: 58.8 mg (19.5% of theory).

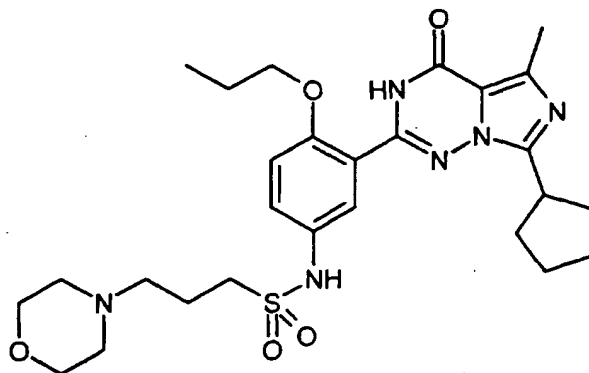
5 ¹H-NMR (200 MHz, DMSO): 0.90 (t, 3H), 1.55-2.08 (m, 10H), 2.45 (s, 3H), 3.42 (quin., 1H), 3.93 (t, 2H), 7.06-7.28 (m, 3H), 7.82 (quar, 1H), 8.00 (d, 1H), 8.12 (d, 2H), 10.38 (s, 1H), 11.42 (s, 1H);

MS (ESI): 533 (M+H).

10

Example 24

2-[5-(γ-Morpholinopropanesulfonylamino)-2-propoxy-phenyl]-5-methyl-7-cyclopentyl-3H-imidazo[5,1-f][1,2,4]-triazin-4-one



15 100 mg (0.272 mmol) of the compound from example 44A are reacted with 250 mg (1.09 mmol) of γ-morpholinopropanesulfonyl chloride and 0.22 ml (2.73 mmol) of pyridine in 5 ml of tetrahydrofuran overnight.

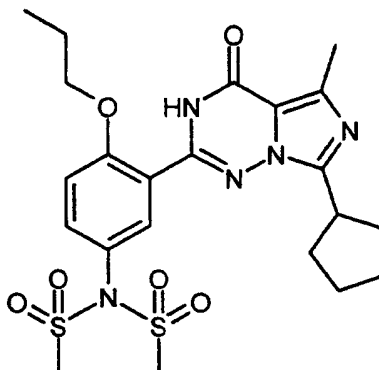
Yield: 137 mg (90.0% of theory).

MS (DCI/NH₃): 559 (M+H),

20 HPLC (analytic): 90.0% RT: 4.68 min, column: Nucleosil C18 (125X4mm), mobile phase: 0.01M H₃PO₄ / acetonitrile (gradient), flow rate: 2 ml/min, 200-400 nm; TLC: R_f=0.28 (ethyl acetate:methanol = 9:1).

Example 25

2-[5-(N,N-Bismethylsulfonyl)amino-2-propoxy-phenyl]-5-methyl-7-cyclopentyl-3H-imidazo[5,1-f][1,2,4]-triazin-4-one



5 37.9 mg (0.38 mmol) of triethylamine and 42.9 mg (0.38 mmol) of methanesulfonyl chloride are added successively to 55.1 mg (0.15 mmol) of the amino compound from example 44A in 5ml of tetrahydrofuran, and the mixture is stirred at room temperature for 1 hour. The reaction solution is concentrated, the residue is partitioned between water and ethyl acetate and the organic phase is separated off,
 10 dried and concentrated. The residue is chromatographed on 30 ml of silica gel using dichloromethane and methanol in a gradient system.

Yield: 51.7 mg (77.4% of theory).

MS (ESI): 524 (M+H).

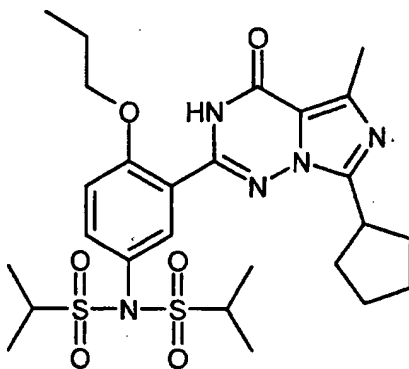
TLC: R_f =0.52 (toluene:ethyl acetate = 6:4).

15 5.8 mg (8.7% of theory) of the monomesyl derivative = example 13 are isolated as a by-product.

The following compounds (example 26 to example 35) are prepared analogously to the procedure of example 25:

Example 26

2-[5-(N,N-Bisisopropylsulfonyl)amino-2-propoxyphenyl]-5-methyl-7-cyclopentyl-3H-imidazo[5,1-f][1,2,4]-triazin-4-one



- 5 150 mg (0.408 mmol) of the compound from example 44A are reacted with 116 mg (0.816 mmol) of 2-propanesulfonyl chloride and 0.12 ml (0.857 mmol) of triethylamine in 15 ml of tetrahydrofuran for 1 hour.

Yield: 41.0 mg (17.4% of theory).

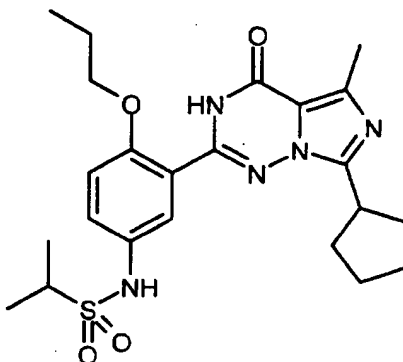
MS (ESI): 580 (M+H).

- 10 HPLC (analytic): 98.9% RT: 7.91 min, column: Kromasil (125X2mm), mobile phase: 0.01M H₃PO₄ / acetonitrile (gradient), flow rate: 2 ml/min, 200-400 nm;

TLC: R_f=0.40 (toluene:ethyl acetate = 1:1).

Example 27

- 15 2-(5-Isopropylsulfonylamino-2-propoxyphenyl)-5-methyl-7-cyclopentyl-3H-imidazo[5,1-f][1,2,4]-triazin-4-one



In example 26, 11.4 mg (5.90% of theory) of the monoisopropyl derivative are isolated as a by-product.

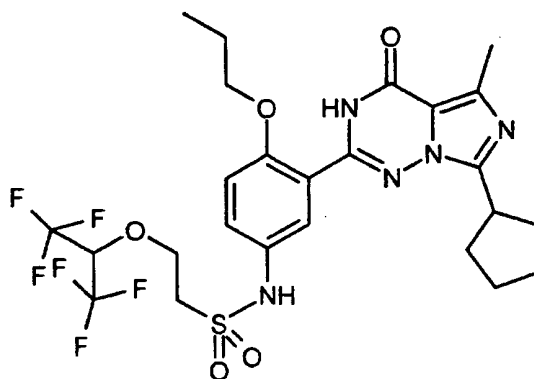
MS (ESI): 474 (M+H).

TLC: R_f =0.35 (toluene:ethyl acetate = 1:1).

5

Example 28

2-{2-Propoxy-5-[2-(2,2,2-trifluoro-1-trifluoromethylethoxy)ethanesulfonylamino]-phenyl}-5-methyl-7-cyclopentyl-3H-imidazo[5,1-f][1,2,4]-triazin-4-one



10

150 mg (0.408 mmol) of the compound from example 44A are reacted with 180 mg (0.612 mmol) of 2-(2,2,2-trifluoro-1-trifluoromethylethoxy)ethanesulfonyl chloride and 0.085 ml (0.612 mmol) of triethylamine for 1 hour.

Yield: 77.0 mg (30.2% of theory).

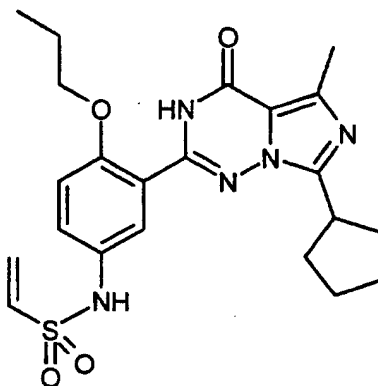
15 $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, DMSO): 0.93 (t, 3H), 1.53-2.07 (m, 10H), 2.47 (s, 3H), 3.42 (quin., 1H), 3.97 (t, 2H), 4.20 (t, 2H), 5.60 (quin., 1H), 7.17 (d, 1H), 7.37 (dd, 2H), 9.88 (bs, 1H), 11.50 (bs, 1H);

MS (DCI/ NH_3): 626 (M+H).

20

Example 29

2-(2-Propoxy-5-vinylsulfonylamino)phenyl]-5-methyl-7-cyclopentyl-3H-imidazo[5,1-f][1,2,4]-triazin-4-one



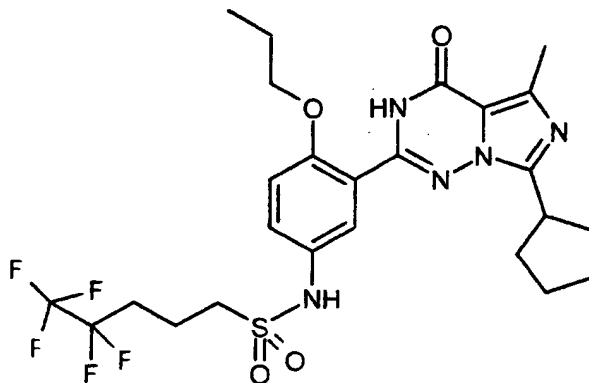
5 During the preparation of example 28, the vinylsulfonylamido derivative is formed as a by-product.

Yield: 64.5 mg (25.3% of theory).

¹H-NMR (200 MHz, DMSO): 0.92 (t, 3H), 1.52-2.08 (m, 10H), 2.43 (s, 3H), 3.47 (quint., 1H), 3.97 (t, 2H), 6.03 (dd, 2H), 6.79 (dd, 1H), 7.13 (d, 1H), 7.27 (d, 1H),
 10 7.37 (m, 1H), 9.97 (bs, 1H), 11.45 (bs, 1H);
 MS (DCI/NH₃): 458 (M+H).

Example 30

15 2-[2-Propoxy-5-(4,4,5,5,5-pentafluoropentanesulfonylamino)phenyl]-5-methyl-7-cyclopentyl-3H-imidazo[5,1-f][1,2,4]-triazin-4-one



- 123 -

150 mg (0.408 mmol) of the compound from example 44A are treated with 160 mg (0.612 mmol) of 4,4,5,5,5-pentafluoropentanesulfonyl chloride and 62 mg (0.612 mmol) of triethylamine in 8 ml of tetrahydrofuran for 1 hour.

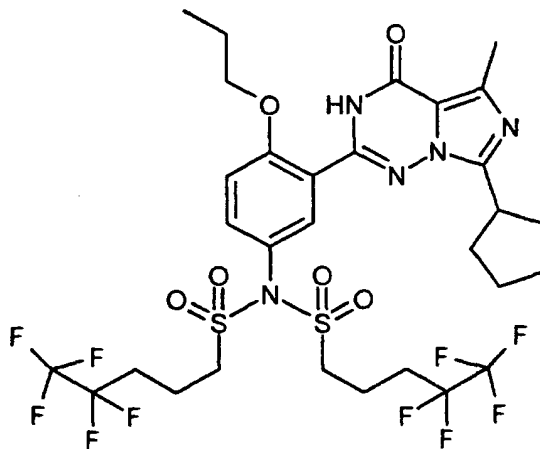
Yield: 171 mg (70.9% of theory).

- 5 ¹H-NMR (200 MHz, DMSO): 0.93 (t, 3H), 1.53-2.09 (m, 12H), 2.23-2.42 (m, 2H), 2.47 (s, 3H), 3.22 (t, 2H), 3.47 (quin., 1H), 3.97 (t, 2H), 7.17 (d, 1H), 7.37 (dd, 2H), 9.83 (s, 1H), 11.48 (s, 1H);
MS (DCI/NH₃): 592 (M+H).

10

Example 31

2-[5-Bis(N,N-4,4,5,5,5-pentafluoropentanesulfonyl)amino-2-propoxyphenyl]-5-methyl-7-cyclopentyl-3H-imidazo[5,1-f][1,2,4]-triazin-4-one



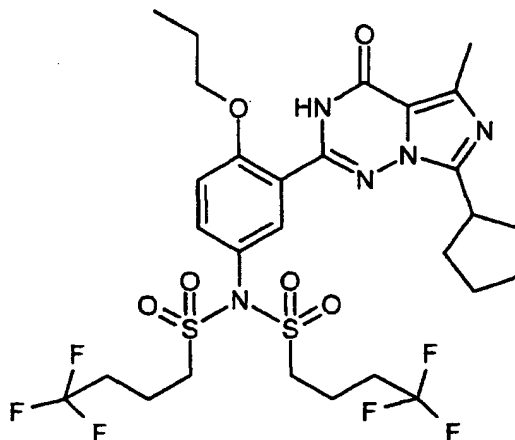
- 15 In example 30, 10.2 mg (4.20% of theory) of the bis derivative are isolated as a by-product.

MS (ESI): 816 (M+H).

TLC: R_f=0.74 (toluene:ethyl acetate:formic acid = 2:7.5:0.5).

Example 32

2-[5-Bis(N,N-4,4,4-trifluoro-1-butan-1-ylsulfonyl)amino-2-propoxyphenyl]-5-methyl-7-cyclopentyl-3H-imidazo[5,1-f][1,2,4]-triazin-4-one



- 5 150 mg (0.408 mmol) of the compound from example 44A are reacted with 529 mg (2.512 mmol) of 4,4,4-trifluoro-1-butan-1-ylsulfonyl chloride and 0.49 ml (3.516 mmol) of triethylamine in 12 ml of tetrahydrofuran for 5 hours.

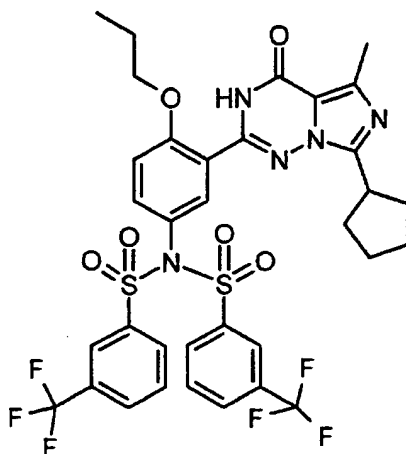
Yield: 194 mg (66.8% of theory).

- ¹H-NMR (200 MHz, DMSO): 0.95 (t, 3H), 1.53-2.15 (m, 18H), 2.47 (s, 3H), 3.50 (quin., 1H), 3.80 (t, 4H), 4.08 (t, 2H), 7.28 (d, 1H), 7.62 (m, 2H), 11.62 (s, 1H);
 10 MS (ESI): 716 (M+H).

Example 33

- 15 2-[5-Bis(N,N-3-trifluoromethylbenzenesulfonyl)amino-2-propoxyphenyl]-5-methyl-7-cyclopentyl-3H-imidazo[5,1-f][1,2,4]-triazin-4-one

- 125 -



150 mg (0.408 mmol) of the compound from example 44A are reacted with 399 mg (1.632 mmol) of 3-(trifluoromethyl)benzenesulfonyl chloride and 0.239 ml (1.714 mmol) of pyridine in 8 ml of tetrahydrofuran for 3 hours.

5 Yield: 169 mg (52.8% d.Th.).

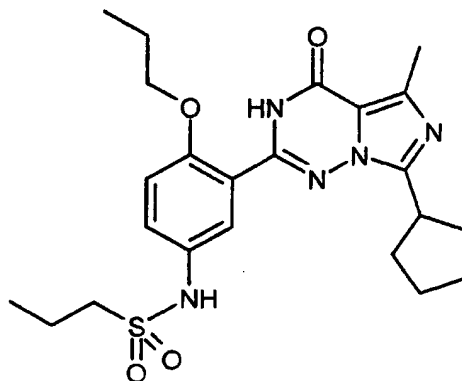
¹H-NMR (200 MHz, DMSO): 0.95 (t, 3H), 1.57-2.00 (m, 10H), 2.47 (s, 3H), 3.42 (m, 1H), 4.07 (t, 2H), 7.22 (s, 1H), 7.27 (s, 2H), 7.97 (t, 2H), 8.07 (s, 2H), 8.17 (d, 2H), 8.27 (d, 2H), 11.57 (s, 1H);

MS (ESI): 784 (M+H).

10

Example 34

2-(2-Propoxy-5-propanesulfonylamino-phenyl)-5-methyl-7-cyclopentyl-3H-imidazo[5,1-f][1,2,4]-triazin-4-one



15

- 126 -

150 mg (0.408 mmol) of the compound from example 44A are treated with 116 mg (0.816 mmol) of 1-propanesulfonyl chloride and 87 mg (0.816 mmol) of triethylamine in 15 ml of tetrahydrofuran for 1 hour.

Yield: 72.6 mg (37.6% of theory).

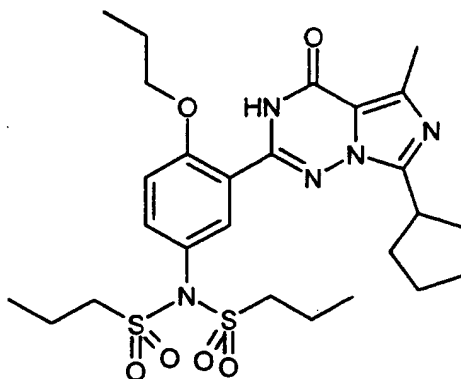
5 ¹H-NMR (300 MHz, DMSO): 0.94 (quar, 6H), 1.58-2.05 (m, 12H), 2.48 (s, 3H), 3.02 (m, 2H), 3.45 (quin., 1H), 3.98 (t, 2H), 7.13 (d, 1H), 7.34 (dd, 1H), 7.40 (d, 1H), 9.63 (s, 1H), 11.40 (s, 1H);

MS (ESI): 474 (M+H).

10

Example 35

2-[5-Bis(N,N-propanesulfonyl)amino-2-propoxyphenyl]-5-methyl-7-cyclopentyl-3H-imidazo[5,1-f][1,2,4]-triazin-4-one



15 In example 34, 73.3 mg (31.0% of theory) of the bis derivative are isolated as a by-product.

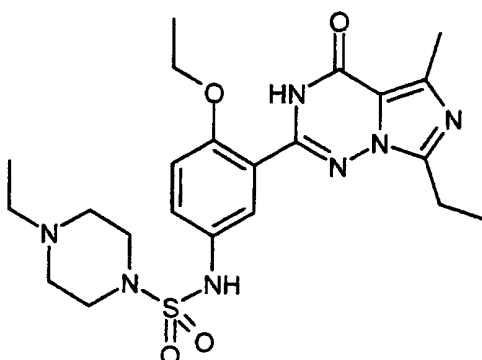
¹H-NMR (300 MHz, DMSO): 1.00 (tt, 9H), 1.59-2.04 (m, 14H), 2.48 (s, 3H), 3.48 (quin., 1H), 3.64 (t, 4H), 4.07 (t, 2H), 7.23 (d, 1H), 7.62 (m, 2H), 11.56 (s, 1H);

MS (ESI): 580 (M+H).

20

Example 36

2-[2-Ethoxy-5-(4-ethylpiperazin-1-yl-sulfonylamino)phenyl]-5-methyl-7-propyl-3H-imidazo[5,1-f][1,2,4]-triazin-4-one



Under argon, 400 mg (1.22 mmol) of the amino compound from example 46A in 19.3 g (244 mmol) of pyridine are reacted with 1.22 g (4.89 mmol) of 4-ethyl-1-piperazinesulfonyl chloride hydrochloride at room temperature for 16 hours. The solution is then concentrated and the residue is taken up in toluene and re-concentrated. The residue is then partitioned between 170 ml of dichloromethane, 10 ml of NaHCO₃ solution and 5 ml of water, the organic layer is separated off, the aqueous layer is washed twice with dichloromethane and the organic phase is dried and concentrated. Purification of the crude product is carried out by chromatography on 140 ml of silica gel using ethyl acetate with acetone added in increasing proportions of from 11% to 43%.

Yield: 394 mg (64.0% of theory).

TLC: R_f=0.48 (acetone).

Formation of the hydrochloride: 383 mg (0.76 mmol) of the free base are dissolved in 2 ml of dichloromethane and stirred with 2 ml of 1 M HCl in ether. 15 ml of ether are then added and the mixture is stirred for 20 minutes, resulting in the precipitation of a solid material which is filtered off with suction, washed with 15 ml of ether and dried under reduced pressure.

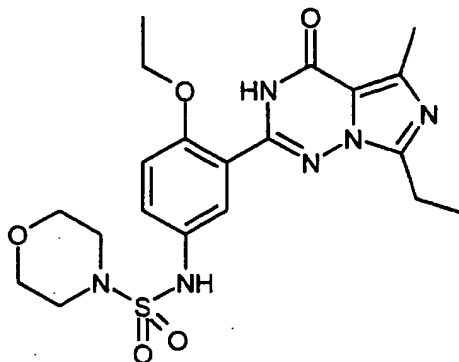
Yield: 235 mg (51.1% of theory).

¹H-NMR (200 MHz, DMSO): 0.95 (t, 3H), 1.24 (m, 6H), 1.80 (hex, 2H), 2.58 (s, 3H), 2.83-3.90 (mm, 12H), 4.08 (quar., 2H), 7.18 (d, 1H), 7.39 (d, 1H), 7.42 (s, 1H), 10.15 (s, 1H), 12.02 (s, 1H);

MS (ESI): 504 (M+H).

Example 37

2-[2-Ethoxy-5-(morpholinylsulfonamido)phenyl]-5-methyl-7-propyl-3H-imidazo[5,1-f][1,2,4]-triazin-4-one



- 5 Analogously to the procedure of example 36, 150 mg (0.458 mmol) of the amino compound from example 46A are reacted with 680 mg (3.67 mmol) of morpholine N-sulfonyl chloride in 7.4 ml of pyridine under argon at 40°C for 8 hours.

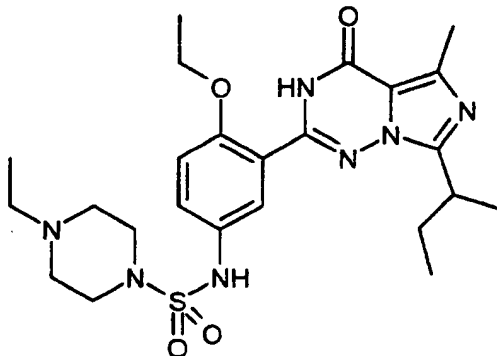
Yield: 128 mg (58.5% of theory).

MS (DCI/NH₃): 477 (M+H),

- 10 HPLC (analytic): 92.8% RT: 5.13 min, column: Nucleosil C18 (125X4mm), mobile phase: 0.01M H₃PO₄ / acetonitrile (gradient), flow rate: 2 ml/min, 200-400 nm.

Example 38

- 15 2-[2-Ethoxy-5-(4-ethylpiperazin-1-yl-sulfonylamino)phenyl]-7-(1-ethylpropyl)-5-methyl-3H-imidazo[5,1-f][1,2,4]-triazin-4-one



- 129 -

The preparation was carried out analogously to the procedure of example 36 using 150 mg (0.422 mmol) of the amino compound of example 48A and 421 mg (1.69 mmol) of 4-ethylpiperazinesulfonyl chloride hydrochloride in 6.81 ml of pyridine. The crude product is purified by chromatography on 100 ml of silica gel using ethyl acetate and acetone as mobile phase in a gradient system of from 9:1 to 1:1.

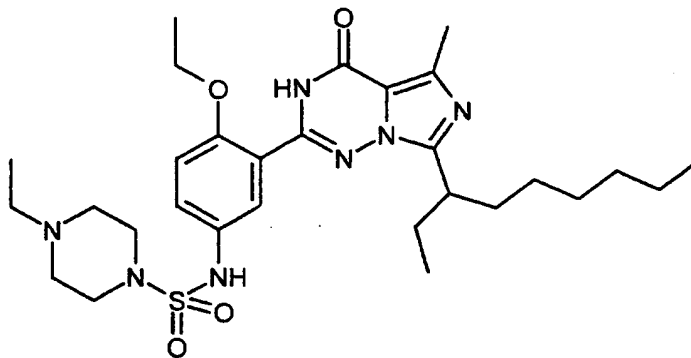
Yield: 22.4 mg (10.0% of theory).

MS (DCI/NH₃): 532 (M+H).

HPLC (analytic): 93.5% RT: 4.64 min, column: Nucleosil C18 (125X4mm), mobile phase: 0.01M H₃PO₄/ acetonitrile (gradient), flow rate: 2 ml/min, 200-400 nm.

Example 39

2-[2-Ethoxy-5-(4-ethylpiperazin-1-yl-sulfonylamino)phenyl]-5-methyl-7-(2-ethyl-heptyl)-3H-imidazo[5,1-f][1,2,4]-triazin-4-one



The preparation is carried out analogously to the procedure of example 36 using 120 mg (0.292 mmol) of the amino compound from example 50A and 581 mg (2.33 mmol) of 4-ethyl-piperazinesulfonyl chloride hydrochloride in 4.71 ml of pyridine at room temperature. The crude product is purified by chromatography on 40 ml of silica gel using ethyl acetate and methanol as mobile phase.

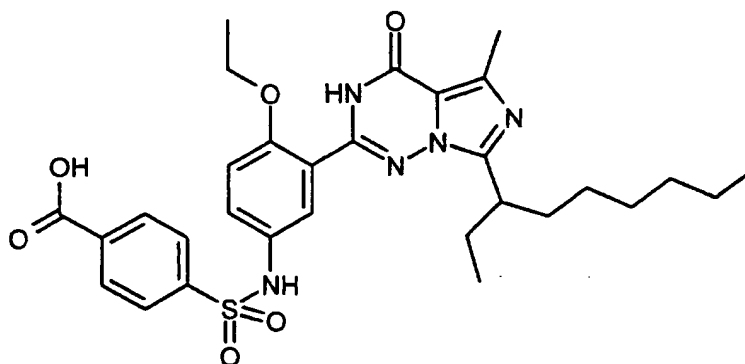
Yield: 63.6 mg (37.1% of theory).

MS (ESI): 588 (M+H).

TLC: R_f=0.57 (ethyl acetate:methanol = 8:2).

Example 40

2-[5-(4-Carboxybenzenesulfonylamino)-2-ethoxyphenyl]-5-methyl-7-(2-ethylheptyl)-3H-imidazo[5,1-f][1,2,4]-triazin-4-one



5

Analogously to the procedure of example 36, 50 mg (0.121 mmol) of the amino compound from example 50A are reacted with 80.4 mg (0.364 mmol) of 4-chlorosulfonylbenzoic acid and 0.10 ml (1.22 mmol) of pyridine in 6 ml of tetrahydrofuran overnight. The product is purified by chromatography on 40 ml of silica gel using ethyl acetate and methanol as mobile phase in a gradient system of from 95:5 to 8:2.

10

Yield: 65.4 mg (90.4% of theory).

MS (DCI/NH₃): 596 (M+H).

HPLC (analytic): 90.4% RT: 7.08 min, column: Nucleosil C18 (125X4mm), mobile phase: 0.01M H₃PO₄ / acetonitrile (gradient), flow rate: 2 ml/min, 200-400 nm.

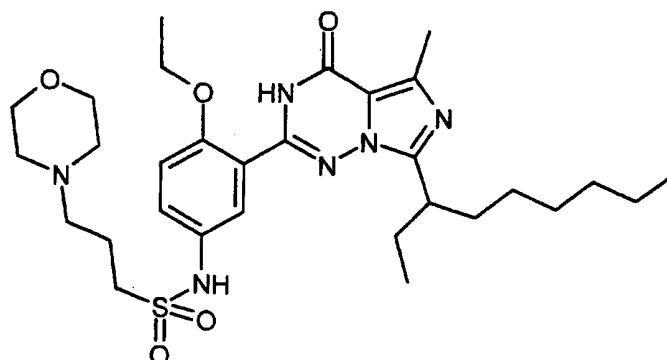
15

Example 41

2-[2-Ethoxy-5-(γ-Morpholinopropanesulfonylamino)phenyl]-5-methyl-7-(2-ethylheptyl)-3H-imidazo[5,1-f][1,2,4]-triazin-4-one

20

- 131 -



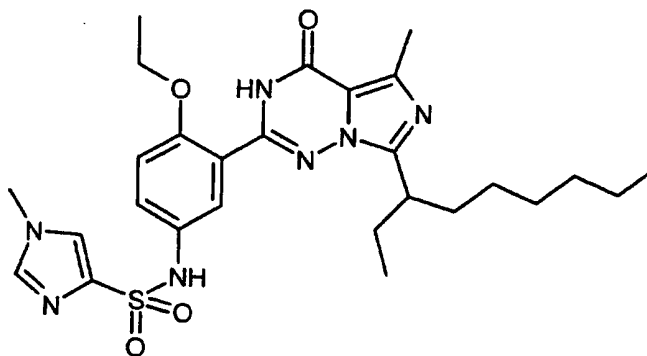
Analogously to the procedure of example 36, 50 mg (0.121 mmol) of the amino compound from example 50A are reacted with 111 mg (0.486 mmol) of γ -morpholinopropanesulfonyl chloride and 0.10 ml (1.22 mmol) of pyridine in 6 ml of tetrahydrofuran overnight. Purification of the product on silica gel using ethyl acetate and methanol as mobile phase gives 66.3 mg (90.5% of theory).

MS (ESI): 603 (M+H).

HPLC (analytic): 95.9% RT: 7.05 min, column: Gromsil ODSB (125X4mm), mobile phase: 0.01M H_3PO_4 / acetonitrile (gradient), flow rate: 2 ml/min, 200-400 nm.

Example 42

2-[2-Ethoxy-5-(1-methylimidazole-4-sulfonylamino)phenyl]-5-methyl-7-(2-ethylheptyl)-3H-imidazo[5,1-f][1,2,4]-triazin-4-one



Analogously to the procedure of example 36, 50 mg (0.121 mmol) of the amino compound from example 50A are reacted with 87.8 mg (0.486 mmol) of 1-methylimidazole-4-sulfonyl chloride and 0.10 ml (1.22 mmol) of pyridine in 6 ml of tetrahydrofuran overnight. Purification of the product over silica gel using ethyl

acetate and methanol as mobile phase gives 65.2 mg (96.6% of theory).

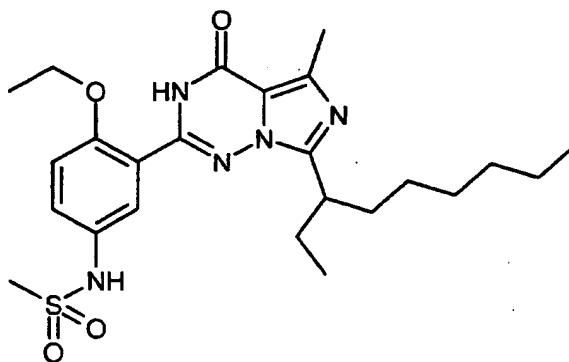
MS (ESI): 556 (M+H),

HPLC (analytic): 92.9% RT: 6.74 min, column: Nucleosil C18 (125X4mm), mobile phase: 0.01M H₃PO₄ / acetonitrile (gradient), flow rate: 2 ml/min, 200-400 nm.

5

Example 43

2-[2-Ethoxy-5-methylsulfonylamino-phenyl]-5-methyl-7-(2-ethylheptyl)-3H-imidazo-[5,1-f][1,2,4]-triazin-4-one



10

Analogously to the procedure of example 36, 50 mg (0.121 mmol) of the amino compound from example 50A are reacted with 55.7 mg (0.486 mmol) of methanesulfonyl chloride and 0.10 ml (1.22 mmol) of pyridine in 6 ml of tetrahydrofuran overnight. Purification of the product on silica gel using toluene and ethyl acetate from 8:2 to 5:5 gives 23.4 mg (39.3% of theory).

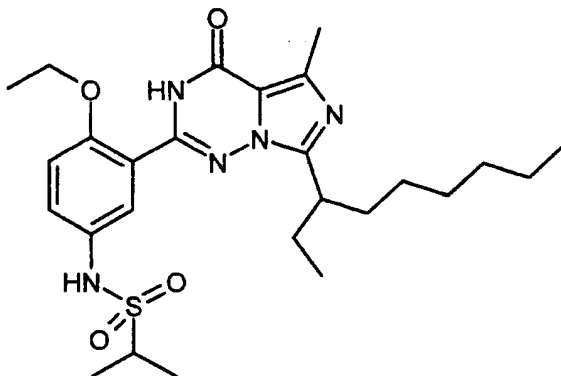
15

MS (ESI): 490 (M+H),

TLC: R_f=0.47 (toluene : ethyl acetate = 2:8).

Example 44

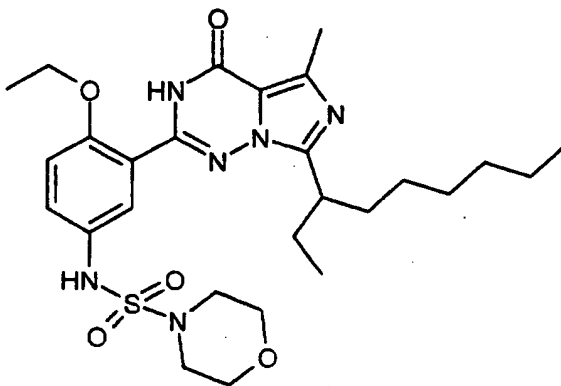
2-[2-Ethoxy-5-isopropylsulfonylaminophenyl]-5-methyl-7-(2-ethylheptyl)-3H-imidazo[5,1-f][1,2,4]-triazin-4-one



- 5 Analogously to the procedure of example 36, 50 mg (0.121 mmol) of the amino compound from example 50A are reacted with 333 mg (2.34 mmol) of isopropylsulfonyl chloride and 0.12 ml (1.46 mmol) of pyridine in 6 ml tetrahydrofuran overnight. Purification of the product on 40 ml of silica gel using ethyl acetate and methanol as mobile phase gives 37.0 mg (49.0% of theory).
- 10 MS (DCI/NH₃): 518 (M+H).
TLC: R_f=0.65 (toluene:ethyl acetate = 2:8).

Example 45

- 15 2-[2-Ethoxy-5-(4-morpholinylsulfonamido)phenyl]-5-methyl-7-(2-ethylheptyl)-3H-imidazo[5,1-f][1,2,4]-triazin-4-one



- 134 -

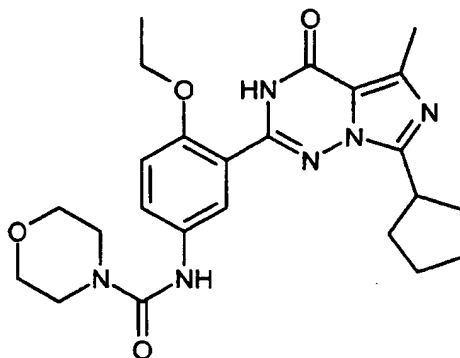
Analogously to the procedure of example 36, 50 mg (0.121 mmol) of the amino compound from example 50A are reacted with 360 mg (1.94 mmol) of morpholine N-sulfonyl chloride and 0.10 ml (1.22 mmol) of pyridine in tetrahydrofuran overnight. Purification of the crude product on 40 ml of silica gel using toluene and ethyl acetate, 6:4 to 5:5, as mobile phase gives 9.3 mg (13.7% of theory).

MS (ESI): 561 (M+H),

HPLC (analytic): 94.8% RT: 7.74 min, column: Nucleosil C18 (125X4mm), mobile phase: 0.01M H₃PO₄ / acetonitrile (gradient), flow rate: 2 ml/min, 200-400 nm.

10 **Example 46**

2-[2-Ethoxy-5-(4-morpholinocarbonylamino)phenyl]-5-methyl-7-cyclopentyl-3H-imidazo[5,1-f][1,2,4]-triazin-4-one



213 mg (0.601 mmol) of the amino compound from example 42A and 0.2 ml (1.43 mmol) of triethylamine are dissolved in 6 ml of tetrahydrofuran; the solution is cooled to 5°C, and 0.489 ml (4.22 mmol) of 4-morpholinocarbonyl chloride, dissolved in 4 ml of tetrahydrofuran, is injected. The reaction solution is stirred at room temperature overnight, ethyl acetate, NH₄Cl solution and NaHCO₃ solution are added, the organic phase is separated off, the aqueous phase is re-extracted 3 times with ethyl acetate and the organic phases are combined, dried and concentrated. The product is chromatographed on 60 ml of silica gel using ethyl acetate/methanol as mobile phase.

Yield: 275 mg (98% of theory).

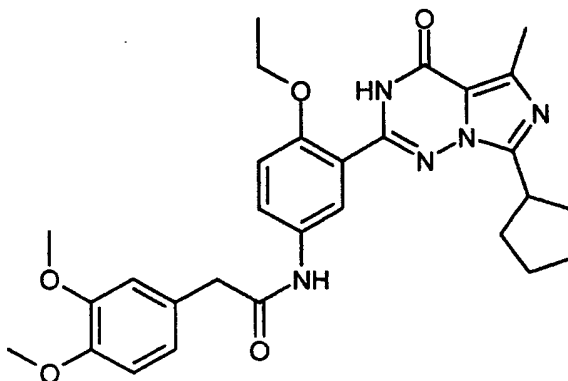
- 135 -

¹H-NMR (200 MHz, DMSO): 1.30 (t, 3H), 1.58-2.07 (m, 8H), 2.48 (s, 3H), 3.12 (t, 4H), 3.41 (quin., 1H), 3.55 (t, 4H), 4.08 (quar., 2H), 7.08 (d, 1H), 7.55-7.62 (m, 2H), 8.56 (s, 1H).

5

Example 47

2-[5-(3,4-Dimethoxyphenylacetyl-amino)-2-ethoxyphenyl]-5-methyl-7-cyclopentyl-3H-imidazo[5,1-f][1,2,4]-triazin-4-one



10 Analogously to the preparation of example 46, 100 mg (0.283 mmol) of the compound from example 42A are reacted with 182 mg (0.849 mmol) of 3,4-dimethoxyphenylacetyl chloride and 0.23 ml (2.84 mmol) of pyridine in 6 ml of tetrahydrofuran.

Yield: 141 mg (93.9% of theory).

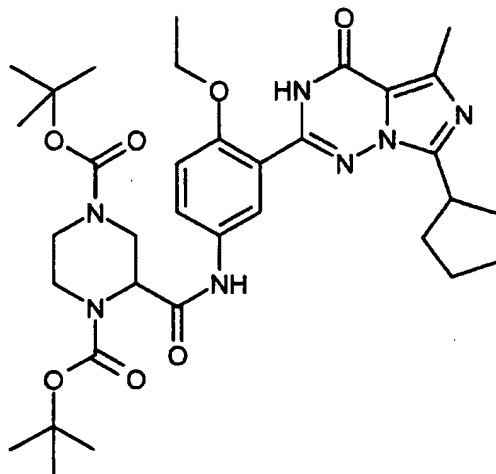
15 ¹H-NMR (400 MHz, DMSO): 1.30 (t, 3H), 1.57-2.05 (m, 8H), 2.47 (s, 3H), 3.45 (quin., 1H), 3.53 (s, 2H), 3.73 (d, 6H), 4.07 (quar., 2H), 6.82-6.95 (m, 2H), 7.10 (d, 2H), 7.73 (m, 2H), 10.12 (s, 1H), 11.50 (s, 1H);

MS (ESI): 532 (M+H).

20

Example 48

2-[5-(1,4-Di-tert-butyloxycarbonyl-(\pm)-piperazine-2-carboxylamino)-2-ethoxyphenyl]-5-methyl-7-cyclopentyl-3H-imidazo[5,1-f][1,2,4]-triazin-4-one



5 110 mg (0.311 mmol) of the amino compound from example 42A and 247 mg (0.747 mmol) of N,N'-di-tert-butyloxycarbonyl-(\pm)-piperazine-2-carboxylic acid are stirred at room temperature in 30 ml of dichloromethane with 154 mg (0.747 mmol) of dicyclohexylcarbodiimide for 2 days. The reaction solution is poured onto 120 ml of silica gel and washed with dichloromethane, and the product is then eluted using
10 cyclohexane and ethyl acetate in a gradient system of from 8:2 to 1:1.

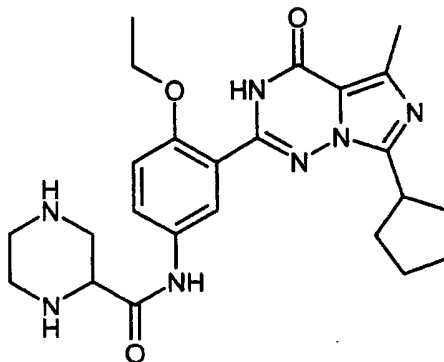
Yield: 203 mg (98.0% of theory).

$^1\text{H-NMR}$ (200MHz, DMSO): 1.12-1.44 (m, 21H), 1.57-2.07 (m, 8H), 2.45 (s, 3H), 2.76-3.04 (m, 1H), 3.38-3.94 (m, 5H), 4.08 (quar, 2H), 4.28-4.58 (m, 2H), 7.13 (d, 1H), 7.70 (m, 2H), 10.16 (s, 1H), 11.52 (s, 1H);

15 MS (DCI/ NH_3): 666 (M+H).

Example 49

2-[2-Ethoxy-5-((+)-piperazine-2-carboxylamino)phenyl]-5-methyl-7-cyclopentyl-3H-imidazo[5,1-f][1,2,4]-triazin-4-one



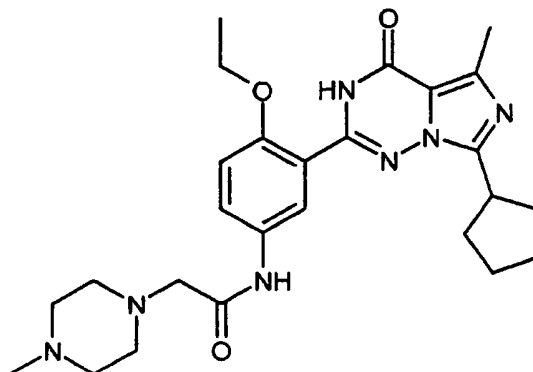
- 5 132 mg (0.198 mmol) of the compound from example 48 are treated with 5 ml of trifluoroacetic acid for 90 minutes; the solution is then concentrated, dichloromethane and 10% strength NaHCO₃ solution are added to the residue and the organic phase is dried and concentrated under reduced pressure.

Yield: 59.4 mg (64.4% of theory).

- 10 ¹H-NMR (200MHz, CDCl₃): 1.51 (t, 3H), 1.61-2.21 (m, 10H), 2.64 (s, 3H), 2.80-3.07 (m, 5H), 3.22 (dd, 1H), 3.48 (dd, 1H), 3.66 (quin., 1H), 4.20 (quar, 2H), 7.00 (d, 1H), 7.94 (dd, 1H), 8.07 (d, 1H), 9.12 (s, 1H).

Example 50

- 15 2-[2-Ethoxy-5-(4-methylpiperazineacetylaminophenyl)-5-methyl-7-cyclopentyl-3H-imidazo[5,1-f][1,2,4]-triazin-4-one



Analogously to the preparation of example 48, 60 mg (0.17 mmol) of the amino compound from example 42A are reacted with 64.5 mg (0.407 mmol) of 4-methyl-1-piperazineacetic acid in the presence of 84.1 mg (0.407 mmol) of dicyclohexylcarbodiimide in 20 ml of dichloromethane for 4 days.

5 Yield: 75.6 mg (90.2% of theory).

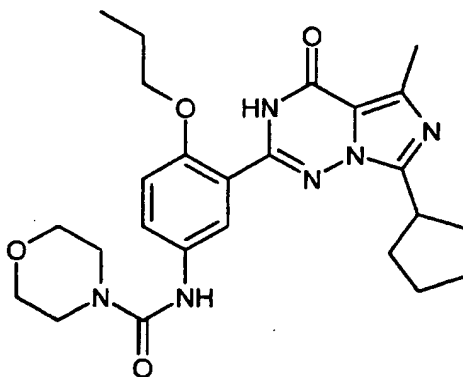
MS (ESI): 494 (M+H).

HPLC (analytic): 66.0% RT: 2.13 min, column: Nucleosil C18 (125x4mm), mobile phase: 75% H₂O with 1% trifluoroacetic acid 25% acetonitrile, flow rate: 2 ml/min, 200-400 nm.

10

Example 51

2-[5-(4-Morpholinocarbonylamino)-2-propoxyphenyl]-5-methyl-7-cyclopentyl-3H-imidazo[5,1-f][1,2,4]-triazin-4-one



15

Under argon, 0.32 g (4.082 mmol) of pyridine and, a little at a time, 0.449 g (3.0 mmol) of 4-morpholino-N-carbonyl chloride are added to 150 mg (0.408 mmol) of the amino compound from example 44A in 6 ml of tetrahydrofuran, and the mixture is stirred at room temperature overnight. The reaction solution is diluted with ethyl acetate and water, the aqueous phase is re-extracted with ethyl acetate and the combined organic phases are dried and concentrated under reduced pressure. The residue is chromatographed on 50 ml of silica gel using toluene and ethyl acetate in a gradient system.

20

Yield: 139 mg (70.7% of theory).

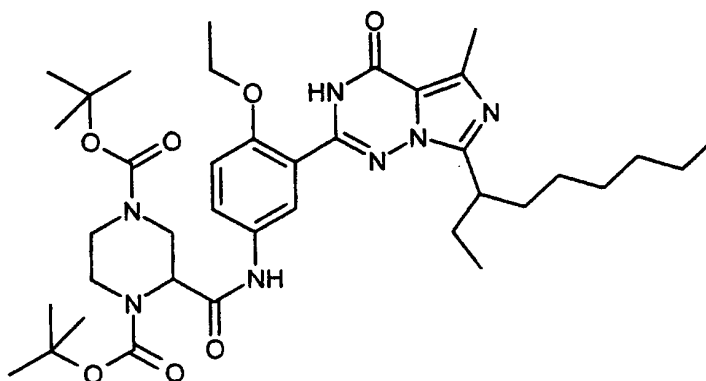
- 139 -

¹H-NMR (300 MHz, DMSO): 0.93 (t, 3H), 1.57-2.08 (m, 10H), 2.48 (s, 3H), 3.42 (t, 4H), 3.50 (quin., 1H), 3.61 (t, 4H), 3.97 (t, 2H), 7.08 (d, 1H), 7.60 (m, 2H), 8.58 (s, 1H), 11.47 (s, 1H);
MS (ESI): 481 (M+H).

5

Example 52

2-[2-Ethoxy-5-(1,4-di-tert-butyloxycarbonyl-([±])-piperazine-2-carboxylamino)-phenyl]-5-methyl-7-(2-ethylheptyl)-3H-imidazo[5,1-f][1,2,4]-triazin-4-one



10

Analogously to the procedure of example 48, 186 mg (0.452 mmol) of the amino compound from example 50A are reacted with 358 mg (1.085 mmol) of N,N'-di-tert-butyloxycarbonyl-([±])-piperazine-2-carboxylic acid in the presence of 224 mg (1.085 mmol) of dicyclohexylcarbodiimide in 20 ml of dichloromethane for 2 days. The crude product is purified by chromatography on 150 ml of silica gel eluted with cyclohexane and ethyl acetate in gradient system of from 8:2 to 1:1.

15

Yield: 295 mg (90.2% of theory).

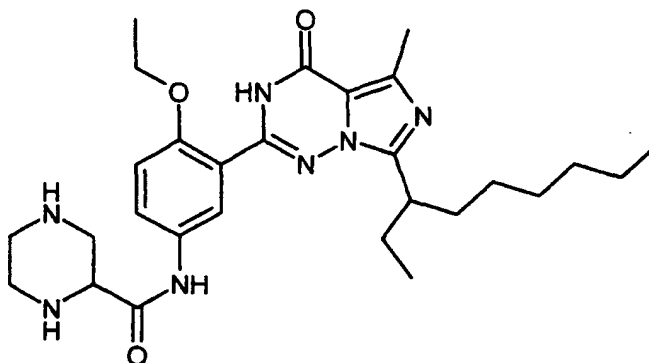
MS (DCI/NH₃): 724 (M+H).

HPLC (analytic): 98.0% RT: 6.68 min, column: Nucleosil C18 (125X4mm), mobile phase: 0.01M H₃PO₄ / acetonitrile (gradient), flow rate: 2ml/min, 200-400nm.

20

Example 53

2-[2-Ethoxy-5-(1,4-di-tert-butylloxycarbonyl)-(2)-piperazine-2-carboxylamino)-phenyl]-5-methyl-7-(2-ethylheptyl)-3H-imidazo[5,1-f][1,2,4]-triazin-4-one



5

Analogously to the procedure of example 49, 358 mg (0.495 mmol) of the compound from example 52 are treated with 15 ml of trifluoroacetic acid.

Yield: 260 mg (100% of theory).

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): 0.82 (quar, 6H), 1.06-1.35 (m, 9H), 1.53 (t, 3H), 1.62-1.98 (m, 7H), 2.64 (s, 3H), 2.80-3.41 (mm, 6H), 3.48 (quin., 1H), 4.21 (quar., 2H), 7.00 (d, 1H), 7.95 (dd, 1H), 8.01 (dd, 1H), 9.00 (s, 1H);

10

MS (DCI/NH₃): 524 (M+H).

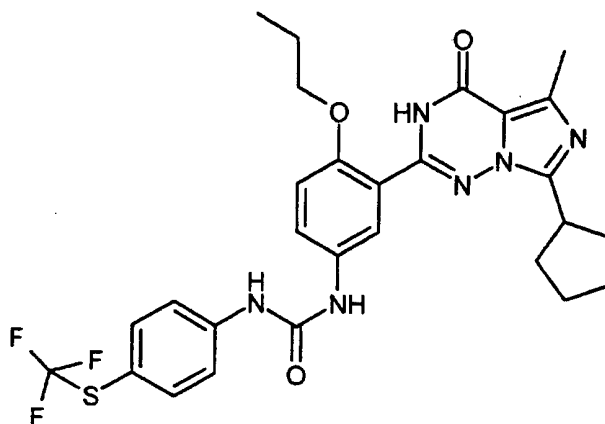
HPLC (analytic): 97.6% RT: 4.57 min, column: Gromsil ODSB (250X4.6mm), mobile phase: water / acetonitrile (gradient), flow rate: 2 ml/min, 200-400 nm.

15

Example 54

1-{3-(7-Cyclopentyl-5-methyl-4-oxo-3,4-dihydroimidazo[5,1-f][1,2,4]-triazin-2-yl)-4-propoxyphenyl}-3-(4-trifluoromethylthiophenyl)-urea

- 141 -



Under argon, 179 mg (0.816 mmol) of 4-(trifluoromethylthio)phenyl isocyanate, dissolved in 4 ml of tetrahydrofuran, are added to a solution of 150 mg (0.408 mmol) of the amino compound from example 44A in 8 ml of tetrahydrofuran, and the mixture is stirred at room temperature for 1 hour. Ethyl acetate, water and 6 ml of NH_4Cl solution are added to the reaction solution, the organic phase is separated off, the aqueous layer is re-extracted with ethyl acetate and the combined organic phases are dried and concentrated under reduced pressure. The residue is chromatographed on 40 ml of silica gel using toluene and ethyl acetate in a gradient system of from 9:1 to 6:4 .

Yield: 77.7 mg (32.4% of theory).

^1H -NMR (200 MHz, DMSO): 0.95 (t, 3H), 1.52-2.10 (m, 10H), 2.47 (s, 3H), 3.50 (quin., 1H), 3.98 (t, 2H), 7.12 (d, 1H), 7.60 (s, 6H), 8.82 (s, 1H), 9.08 (s, 1H), 11.47 (s, 1H);

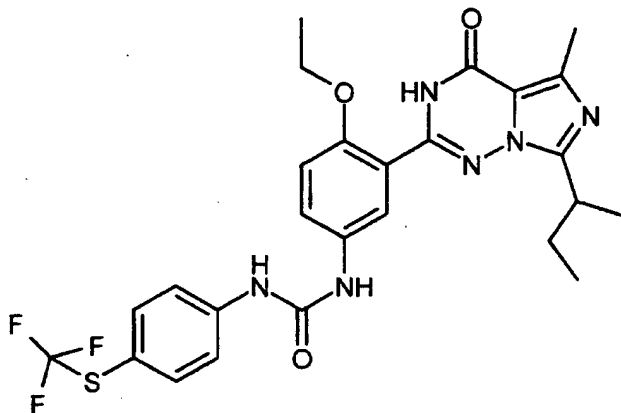
MS (DCI/ NH_3): 587 (M+H).

Additionally, a 2nd fraction contaminated with a little starting material is obtained (185 mg = 77.3% of theory).

Example 55

1-{3-(7-(1-Ethylpropyl)-5-methyl-4-oxo-3,4-dihydroimidazo[5,1-f][1,2,4]-triazin-2-yl)-4-ethoxyphenyl}-3-(4-trifluoromethylthiophenyl)-urea

- 142 -



Analogously to the procedure of example 54, 230 mg (0.647 mmol) of the amino compound from example 48A are reacted with 284 mg (1.29 mmol) of 4-(trifluoromethylthio)phenyl isocyanate in 20 ml of tetrahydrofuran for 4 hours. The crude product is purified by silica gel chromatography using toluene and ethyl acetate as mobile phase.

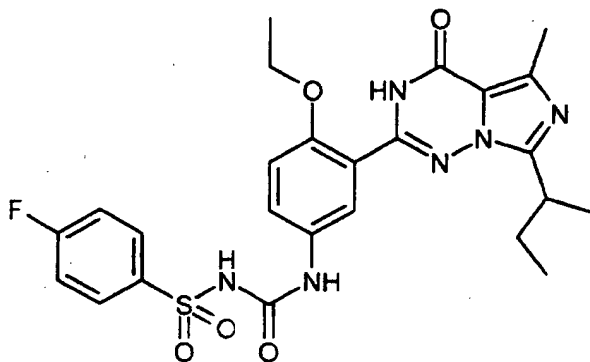
Yield: 138 mg (37.2% of theory).

¹H-NMR (200 MHz, DMSO): 0.77 (t, 6H), 1.30 (t, 3H), 1.63-1.81 (m, 4H), 2.50 (s, 3H), 3.11 (quin., 1H), 4.09 (quar, 2H), 7.12 (d, 1H), 7.56 (d, 1H), 7.62 (s, 4H), 7.68 (d, 1H), 8.34 (s, 1H), 13.52 (s, 1H);

MS (ESI): 575 (M+H).

Example 56

15 1-({3-(7-(1-Ethylpropyl)-5-methyl-4-oxo-3,4-dihydroimidazo[5,1-f][1,2,4]-triazin-2-yl)-4-ethoxy-phenyl}-3-(4-fluorophenyl)sulfonyl)-urea



- 143 -

The preparation was carried out analogously to the procedure of example 54 using 230 mg (0.647 mmol) of the amino compound from example 48A and 260 mg (1.294 mmol) of 4-fluorobenzenesulfonyl isocyanate in 15 ml of tetrahydrofuran. The mixture is stirred at room temperature for 4 hours, and the crude product is then isolated on silica gel using toluene and ethyl acetate.

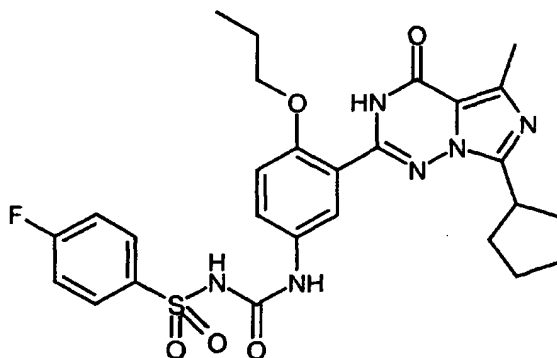
Yield: 54.6 mg (15.2% of theory).

MS (ESI): 557 (M+H),

HPLC (analytic): 70.0% RT: 6.68 min, column: Nucleosil C18 (125X4mm), mobile phase: 0.01m H₃PO₄ / acetonitrile (gradient), flow rate: 2 ml/min, 200-400 nm.

Example 57

1-{3-(7-Cyclopentyl-5-methyl-4-oxo-3,4-dihydroimidazo[5,1-f][1,2,4]-triazin-2-yl)-4-propoxyphenyl}-3-(4-fluorophenylsulfonyl)-urea



The preparation is carried out analogously to the procedure of example 54 using 150 mg (0.408 mmol) of the amino compound from example 44A and 411 mg (2.04 mmol) of 4-fluorobenzenesulfonyl isocyanate in 12 ml of tetrahydrofuran, which are reacted overnight.

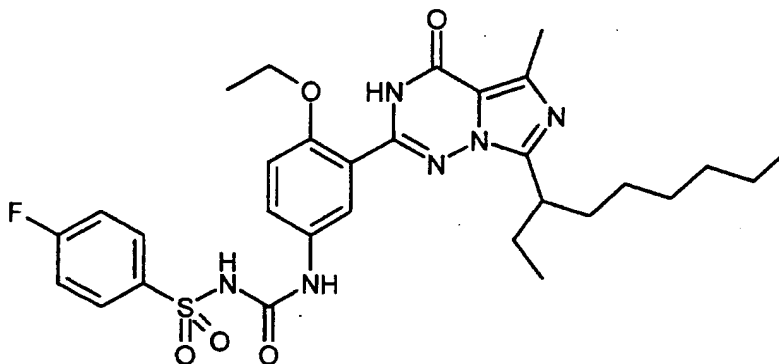
Yield: 163 mg (70.1% of theory).

¹H-NMR (400 MHz, DMSO): 0.90 (t, 3H), 1.54-2.08 (m, 10H), 2.45 (s, 3H), 3.45 (quin., 1H), 3.88 (t, 2H), 6.92 (d, 1H), 7.17 (t, 2H), 7.53 (d, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.82 (m, 2H), 8.47 (s, 1H), 11.37 (s, 1H);

MS (ESI): 569 (M+H).

Example 58

1-{3-[7-(2-Ethylheptyl)-5-methyl-4-oxo-3,4-dihydroimidazo[5,1-f][1,2,4]-triazin-2-yl]-4-ethoxyphenyl}-3-(4-fluorophenylsulfonyl)-urea

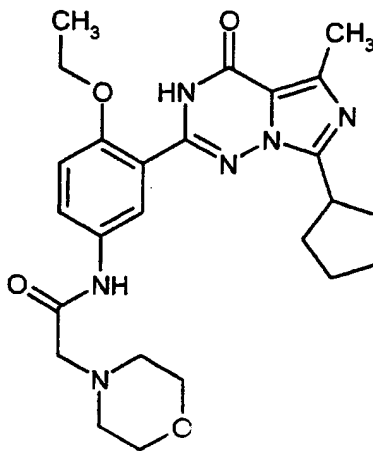


5 Analogously to the procedure of example 54, 50 mg (0.121 mmol) of the amino compound from example 50A are reacted with 548 mg (2.72 mmol) of 4-fluorobenzenesulfonyl isocyanate in tetrahydrofuran for 2 days. Purification of the crude product on silica gel using toluene and ethyl acetate, 4:6 to 3:7, as mobile phase, gives 36.2 mg (48.6% of theory).

10 MS (ESI): 613 (M+H).

HPLC (analytic): 81.0% RT: 4.92 min, column: Nucleosil C18 (125X4mm), mobile phase: 0.01m H₃PO₄ / acetonitrile (gradient), flow rate:2ml/min, 200-400nm.

15 **Example 59**



- 145 -

12.4 μ l (0.16 mmol) of chloroacetyl chloride were slowly added dropwise to a solution of 50 mg (0.14 mmol) of the amine example 42A in 1,2-dichloroethane and 21.6 μ l (0.16 mmol) of Et_3N . After 2 h, 1 ml of sat. NaHCO_3 solution was added and the mixture was filtered through 1g of Extrelut (CH_2Cl_2). The crude product was re-

5 dissolved in 1,2-dichloroethane, 87.1 μ l (0.34 mmol) of morpholine were added and the mixture was heated at 100°C for 10 h. The mixture was stirred at room temperature overnight, 0.5 ml of sat. NaHCO_3 solution was added and the mixture was filtered through 500 mg of Extrelut / 500 mg of SiO_2 (ethyl acetate). The concentrated crude product was purified by preparative thin-layer chromatography

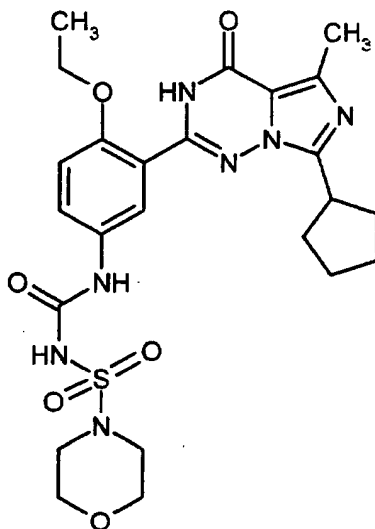
10 (CH_2Cl_2 : MeOH = 15:1). This gave 18.9 mg (34.5%) of the desired product (81% pure according to HPLC).

MS (ESI): m/z (%) 481 [$\text{M} + \text{H}$] (100)

^1H -NMR (200 MHz, D_6 -DMSO): δ = 1.29 (t, 3H, CH_3), 1.55 - 2.05 (m, 8H, CH_2), 3.12 (s, 2H, CH_2), 3.45 (m, 1H, CH), 3.63 (t, 4H, CH_2), 4.07 (g, 2H, CH_2), 7.11 (d, 1H), 7.76 (m, 2H), 9.78 (bs, 1H, NH), 11.53 (bs, 1H, NH).

15

Example 60



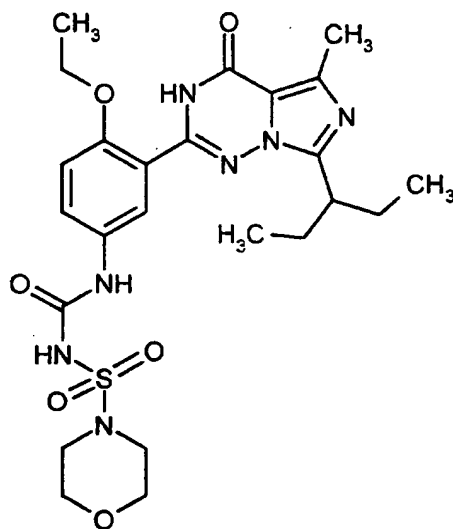
20 12.3 μ l (0.014 mmol) of chlorosulfonyl isocyanate were slowly added dropwise to a solution, cooled to 0°C , of 50 mg (0.014 mmol) of the amine example 42A in

- 146 -

1,2-dichloroethane. The mixture was allowed to warm to room temperature and then stirred for another hour, and 12.3 mg (0.014 mmol) of morpholine and 1 equivalent of morpholinomethyl-polystyrene (3.47 mmol/g) were added. The mixture was stirred overnight and then filtered through 1 g of silica gel (ethyl acetate), and the crude product was purified by preparative thin-layer chromatography (CH_2Cl_2 : MeOH = 20:1). This gave 2.3 mg (3.0%) of the sulfonylurea derivative (91% pure according to HPLC)

^1H -NMR (200 MHz, CDCl_3): δ = 1.55 (t, 3H, CH_3), 1.64 - 2.15 (m, 8H), 2.63 (s, 3H, CH_3), 3.51 (t, 4H, CH_2), 3.64 (m, 1H), 3.78 (t, 4H, CH_2), 4.23 (g, 2H, CH_2), 6.38 (bs, 1H, NH), 7.02 (d, 1H), 7.73 (dd, 1H), 7.86 (d, 1H), 9.95 (bs, 1H, NH).

Example 61



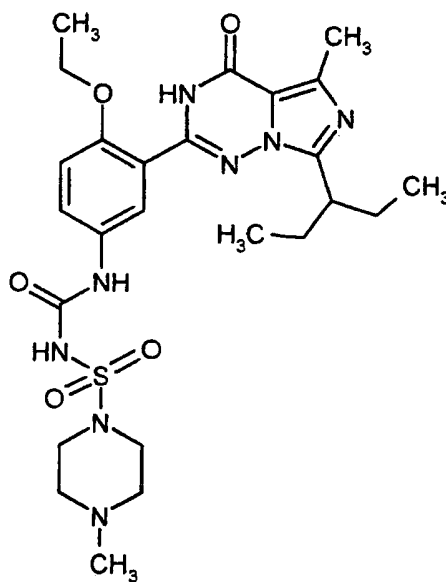
Initially, 7.4 μl (0.08 mmol) of chlorosulfonyl isocyanate were added dropwise to a solution, cooled to 0°C , of 30 mg (0.08 mmol) of the amine example 48A in 1,2-dichloroethane. The mixture was allowed to warm to room temperature and then stirred for another hour, and 7.3 mg (0.08 mmol) of morpholine and a suspension of 30 mg of morpholinomethyl-polystyrene (3.47 mmol/g) in 1,2-dichloroethane were added. After 3 h. the reaction mixture was filtered and the crude product was purified

- 147 -

chromatographically (gradient: $\text{CH}_2\text{Cl}_2 + \text{CH}_2\text{Cl}_2 : \text{MeOH} = 100 + 40:1$). This gave
4.8 mg (10.9%) of the sulfonylurea (91% pure according to HPLC).

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, $\text{D}_6\text{-DMSO}$): $\delta = 0.75$ (t, 6H, CH_3), 1.29 (t, 3H, CH_3), 1.72 (m,
5 4H, CH_2), 2.53 (s, CH_3 , shoulder o / $\text{D}_6\text{-DMSO}$), 3.12 (m, 1H, CH), 3.42 (bt, 4H,
 CH_2), 3.59 (bt, 4H, CH_2), 4.06 (g, 2H, CH_2), 7.07 (d, 1H), 7.57 (m, 2H), 8.55 (bs,
1H, NH), 11.45 (bs, 1H, NH).

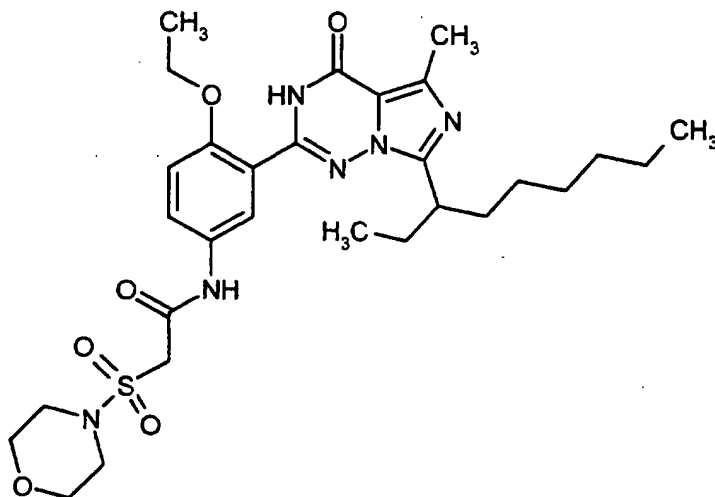
10 **Example 62**



Analogously to example 61, 30 mg (0.08 mmol) of the amine example 48A were
converted into 9.5 mg (20.1%) of the sulfonylurea (86% pure according to HPLC).

MS (ESI): m/z (%) = 561 [$\text{M} + \text{H}$] (30)

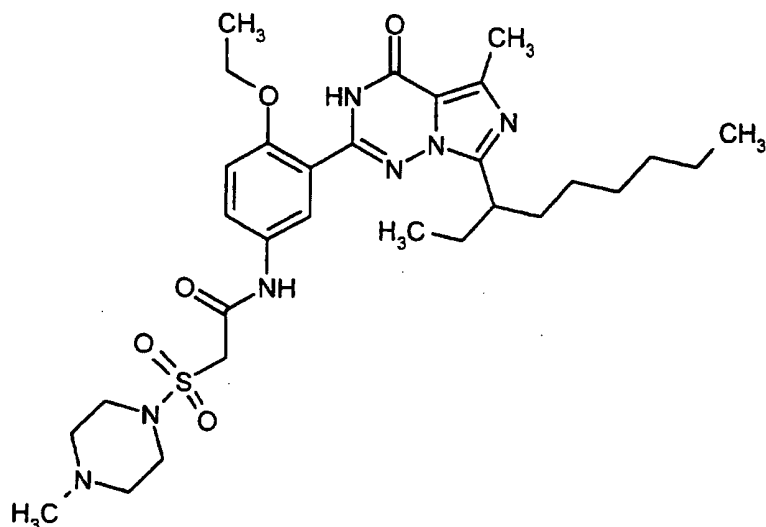
15 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, D_3COD): $\delta = 0.80$ (t, 6H, CH_3), 1.42 (t, 3H, CH_3), 1.83 (m, 4H,
 CH_2 , CH), 2.34 (s, 3H CH_3), 2.52 (t, 4H, CH_2), 2.54 (s, 3H, CH_3), 3.57 (t, 4H, CH_2),
4.17 (g, 2H, CH_2), 7.09 (d, 1H), 7.49 (dd, 1H), 7.69 (d, 1H).

Example 63

A second solution of 15 mg (0.04 mmol) of the amine example 50A in 1 ml of
 5 dioxane was slowly added dropwise to a solution, cooled to -78°C , of 3.2 mg
 (0.02 mmol) of chlorosulfonyl isocyanate in 1 ml of ether. A suspension was formed,
 which was briefly warmed to 0°C and then stirred at -78°C for 1 h, and 12.6 mg
 (0.14 mmol) of morpholine were then added at 0°C . After 2 h, 2 ml of 1 M H_2SO_4
 were added, and the mixture was filtered through 3 g of Extrelut (mobile phase:
 10 CH_2Cl_2). The concentrated crude product was purified by preparative thin-layer
 chromatography (CH_2Cl_2 : MeOH = 20:1) giving 6.6 mg (30.2%) of the desired
 product.

MS (ESI): m/z (%) = 603 [$\text{M} + \text{H}$] (100)

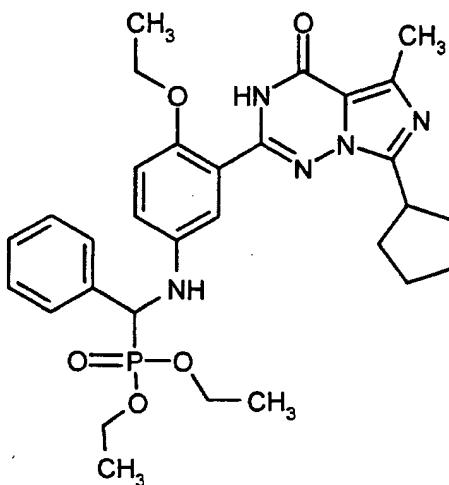
^1H -NMR (300 MHz, D_3COD): δ = 0.86 (m, 6H, 2 x CH_3), 1.24 (m, 8H, 4 x CH_2),
 15 1.47 (t, 3H, CH_3), 1.71 - 2.02 (m, 4H, 2 x CH_2), 2.63 (s, 3H, CH_3), 3.63 - 3.85 (m,
 7H, 3 x CH_2 , CH), 4.23 (g, 2H, CH_2O), 7.18 (d, 1H), 7.76 (dd, 1H), 8.06 (d, 1H).

Example 64

Analogously to example 63, 14.9 mg (0.04 mmol) of the amine example 50A were
 reacted with 3.2 mg (0.02 mmol) of chlorosulfonyl isocyanate and 14.5 mg
 (0.14 mmol) of N-methylpiperazine. Preparative thin-layer chromatography gave
 2.4 mg (10.8%) of the desired product.

MS (ESI): m/z (%) = 616 [M + H] (100)

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): δ = 0.83 (m, 6H, 2 x CH_3), 1.09 - 1.34 (m, 11H, 4 x
 CH_2 , CH_3), 1.85 (m, 4H, 2 x CH_2), 2.31 (s, 3H, CH_3), 2.49 (bt, 4H, 2 x CH_2), 2.65 (s,
 3H, CH_3), 3.40 (bt, 4H, 2 x CH_2), 4.01 (s, 2H, CH_2), 4.26 (g, 2H, CH_2), 7.05 (d, 1H),
 7.83 (dd, 1H), 8.13 (d, 1H), 8.29 (bs, 1H).

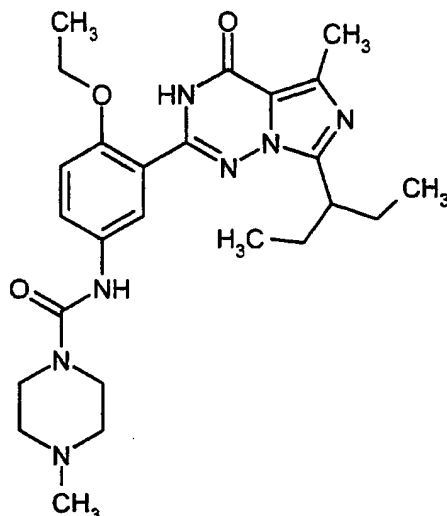
Example 65

A solution of 50 mg (0.14 mmol) of the amine example 42A, 18.0 mg (0.17 mmol) of freshly distilled benzaldehyde and 23.5 mg (0.17 mmol) of diethyl phosphite was heated at 80°C for 20 h. The volatile components were removed under high vacuum and the residue was purified chromatographically (gradient: CH₂Cl₂ + CH₂Cl₂ :

MeOH = 10:1). The two product-containing fractions were combined and re-purified by preparative thin-layer chromatography (CH₂Cl₂ : MeOH = 20:1). This gave 20.1 mg (24.5%) of the desired product.

MS (ESI): m/z (%) = 580 [M + H] (100)

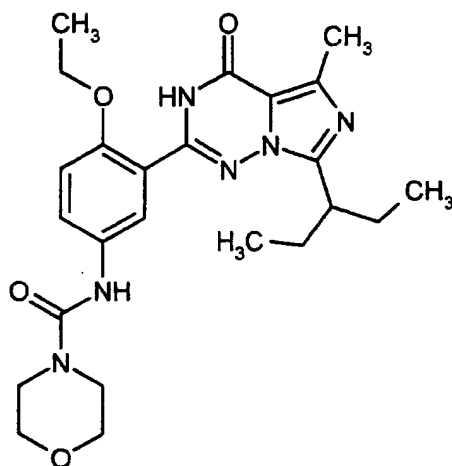
¹H-NMR (200 MHz, D₆-DMSO): δ = 1.05 (t, 3H, CH₃), 1.22 (m, 9H, 3 x CH₂), 1.55 - 2.05 (m, 8H, 4 x CH₂), 3.65 - 4.15 (m, 7H, 3 x CH₂, CH), 5.02 (dd, 1H, CHN), 6.32 (dd, 1H, NH), 6.90 (m, 2H), 7.05 (d, 1H), 7.29 (m, 3H), 7.52 (m, 2H), 11.32 (bs, 1H, NH).

Example 66

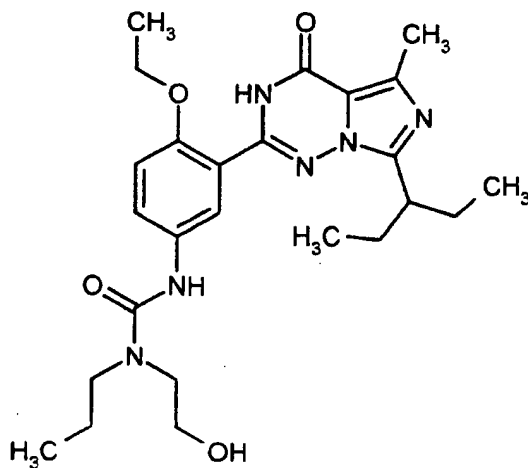
19 μ l (0.16 mmol) of diphosgene were added dropwise to a solution of 80 mg (0.23 mmol) of the amine example 48A in 1,4-dioxane, and the mixture was stirred for 20 h. Following concentration under reduced pressure, the residue was twice taken up in benzene and re-concentrated. 30 mg (0.07 mmol) of the resulting carbamoyl chloride were, as a crude product, dissolved in 1 ml of 1,2-dichloroethane. 8.6 mg (0.09 mmol) of N-methylpiperazine were added and the mixture was stirred at room temperature for 20 h. Quenching with 0.5 ml of H₂O and filtration through Extrelut / silica gel (CH₂Cl₂ : MeOH = 95:5) gave 30 mg (87%) of the urea derivative (90% pure according to HPLC).

MS (DCI, NH₃): m/z (%) 482 [M + H] (10)

¹H-NMR (200 MHz, D₆-DMSO): δ = 0.75 (t, 6H, CH₃), 1.28 (t, 3H, CH₃), 1.72 (m, 4H, CH₂), 2.22 (bt, 4H, CH₂), 3.12 (m, 1H, CH), 3.43 (bt, 4H, CH₂), 3.91 (s, 3H, CH₃), 4.05 (g, 2H, CH₂), 7.05 (d, 1H), 7.58 (m, 2H), 8.53 (bs, 1H, NH), 11.48 (bs, 1H, NH)

Example 67

Analogously to example 66, 30 mg (0.08 mmol) of the carbamoyl chloride were reacted with 7.51 (0.09 mmol) of morpholine. For work-up, 0.5 ml of 2 N HCl were added, and the mixture was filtered through 500 mg of Extrelut and 500 mg of SiO₂ (CH₂Cl₂). This gave 26.2 mg (77.9%) of the urea (95.2% pure according to HPLC).
 MS (DCI, NH₃): m/z (%) 469 [M + H] (10 %); 382 [M - 87] (100)
¹H-NMR (200 MHz, D₆-DMSO): δ = 0.75 (t, 6H, CH₃), 1.28 (t, 3H, CH₃), 1.72 (m, 4H, CH₂), 3.10 (m, 1H, CH), 3.42 (t, 4H, CH₂), 3.59 (t, 4H, CH₂), 4.06 (g, 2H, CH₂), 7.05 (d, 1H) 7.58 (m, 2H), 8.57 (bs, 1H, NH), 11.49 (bs, 1H, NH)

Example 68

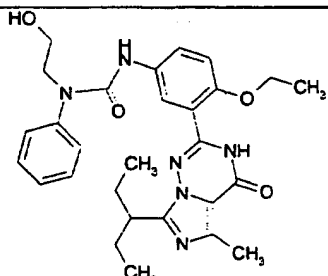
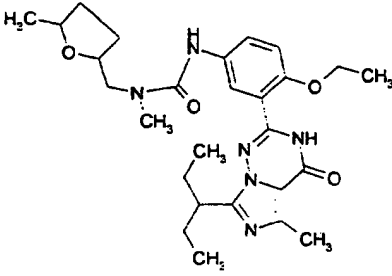
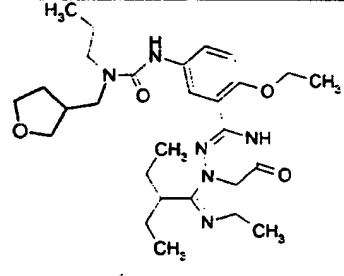
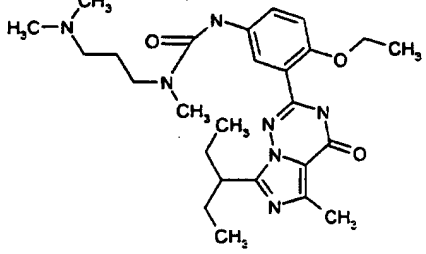
- 153 -

Analogously to example 66, 30 mg (0.08 mmol) of the carbamoyl chloride were reacted to give 33 mg (95%) of the urea (87% pure according to HPLC).

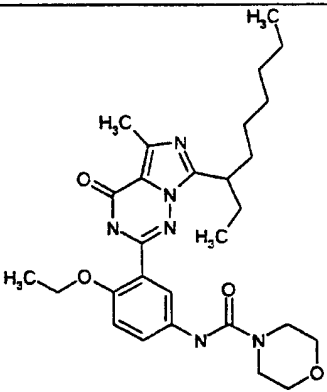
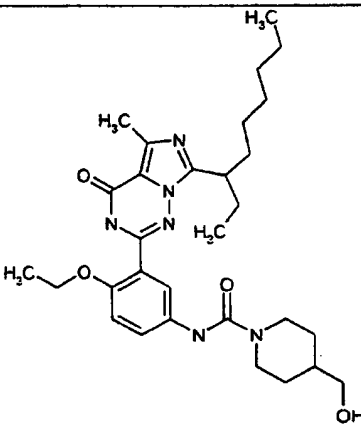
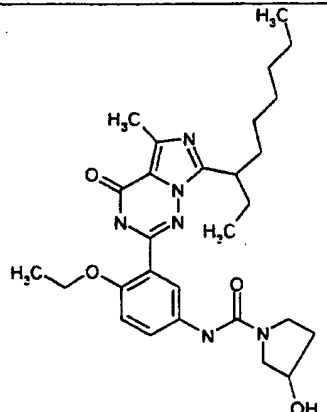
MS (DCI, NH₃): m/z (%) 485 [M + H] (10); 382 [M - 87] (100)

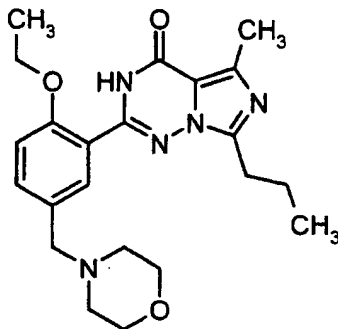
¹H-NMR (200 MHz, D₆-DMSO): δ = 0.74 (t, 6H, CH₃), 0.83 (t, 3H, CH₃), 1.28 (t, 3H, CH₃), 1.50 (m, 2H, CH₂), 1.72 (m, 4H, CH₂), 3.05 - 3.61 (m, 6H, CH₂), 4.07 (g, 2H, CH₂), 7.07 (d, 1H), 7.51 (m, 2H), 8.42 (bs, 1H, NH), 11.49 (bs, 1H, NH).

In parallel synthesis analogously to example 66, the compounds of Table 1 below were prepared from the amine example 48A, diphosgene and the appropriate amine. Neutral end products were quenched with 0.5 ml of 1 molar sulfuric acid solution, basic end products were quenched with 0.5 ml of saturated sodium bicarbonate solution.

Ex. No.	Structure	MW [g/mol]	HPLC area % at 210 nm	Mz + H
69		518.621	80	519
70		510.642	87	511
71		524.669	76	525
72		497.646	69	498

- 155 -

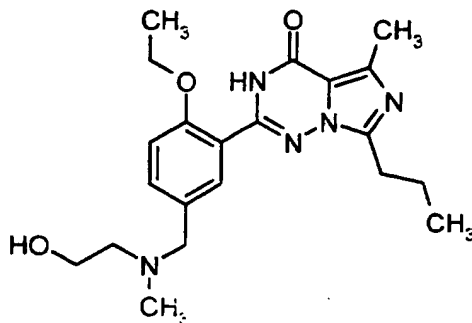
Ex. No.	Structure	MW [g/mol]	HPLC area % at 210 nm	Mz + H
73		524.669	82	525
74		552.723	82	553
75		524.669	72	525

Example 76

- 5 A solution of 300 mg (0.83 mmol) of the chloromethyl compound example 51 A and 217 mg (2.5 mmol) of morpholine in 10 ml of 1,2-dichloroethane was heated at 80°C for 15 h. The resulting precipitate was filtered off with suction. The concentrated crude product was triturated with ether and filtered, giving a mixture of product and starting material which was purified chromatographically (gradient CH₂Cl₂ /
- 10 MeOH = 50:1 -> 20:1). This gave 163 mg (47.8%) of the desired product.

MS (ESI): m/z = 412 [M+H] (100)

- ¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 1.05 (t, 3H, CH₃); 1.57 (t, 3H, CH₃); 1.89 (m, 2H, CH₂); 2.48 (bt, 4H, 2 x CH₂); 2.65 (s, 3H, CH₃); 3.02 (t, 2H, CH₂); 3.52 (s, 2H, CH₂); 3.72 (t, 4H, 2 x CH₂); 4.25 (g, 2H, CH₂); 7.02 (d, 1H); 7.49 (dd, 1H); 8.08 (d, 1H);
- 15 9.90 (bs, 1H, NH).

Example 77

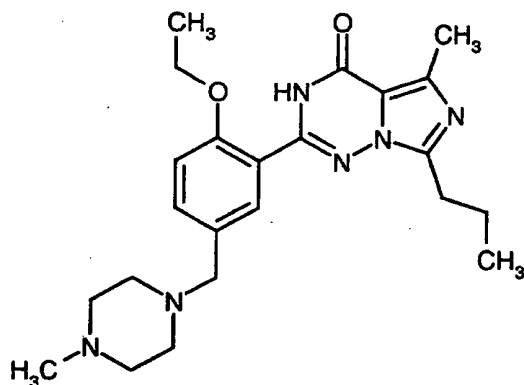
- 157 -

A solution of 300 mg (0.8 mmol) of the chloromethyl compound example 51A and 222 mg (2.5 mmol) of N-ethyl-2-aminoethanol in 10 ml of 1,2-dichloromethane was heated at reflux for 6 hours, cooled and, after filtration, concentrated under reduced pressure. Chromatographic purification (gradient: CH₂Cl₂ → CH₂Cl₂ / MeOH = 10:1) gave 190 mg (55%) of slightly contaminated product and 68 mg (20%) of purer product.

MS (ESI): m/z = 414 [M+H] (100)

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 1.05 (t, 3H, CH₃); 1.09 (t, 3H, CH₃), 1.57 (t, 3H, CH₃); 1.88 (m, 2H, CH₂); 2.63 (m, 4H, 2 x CH₂); 2.65 (s, 3H, CH₃); 3.01 (t, 2H, CH₂); 3.59 (t, 2H, CH₂); 3.65 (s, 2H, CH₂); 4.25 (m, 2H, CH₂); 7.02 (d, 1H); 7.43 (dd, 1H); 8.08 (d, 1H); 9.95 (bs, 1H, NH).

Example 78



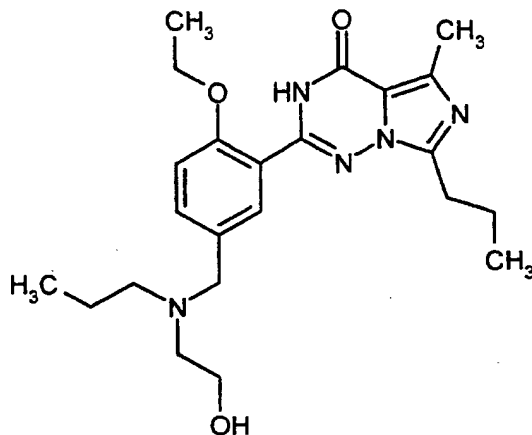
6.7 mg (0.07 mmol) of N-methylpiperazine and 8.4 mg (0.08 mmol) of Et₃N were added to a solution of 20 mg (0.06 mmol) of the chloromethyl compound example 51A in 0.5 ml of 1,2-dichloroethane, and the mixture was stirred at room temperature for 15 h. 0.5 ml of sat. NaHCO₃ solution was added, and the mixture was filtered through 500 mg of Extrelut / 500 mg of SiO₂ (mobile phase: ethyl acetate). The mixture was concentrated and purified by thin-layer chromatography (CH₂Cl₂ : MeOH = 10:1). This gave 7.7 mg (32.7%) of the desired product.

MS (ESI): m/z (%) = 425 [M + H] (50)

- 158 -

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CD_3OD): δ = 1.02 (t, 3H, CH_3), 1.45 (t, 3H, CH_3), 1.84 (m, 2H, CH_2), 2.33 (s, 3H, CH_3), 2.43 - 2.65 (m, 8H, 4 x CH_2), 2.58 (s, 3H, CH_3), 2.97 (t, 2H, CH_2), 3.56 (s, 2H, CH_2), 4.20 (g, 2H, CH_2), 7.16 (d, 1H), 7.51 (dd, 1H), 7.72 (d, 1H).

5 **Example 79**



Analogously to example 78, 20 mg (0.06 mmol) of the chloromethyl compound example 51A were reacted with 6.9 mg (0.07 mmol) of N-propyl-2-aminoethanol and 8.4 mg (0.08 mmol) of Et_3N . Preparative thin-layer chromatography (CH_2Cl_2 : MeOH = 10:1) gave 3.6 mg (15.2%) of the desired product.

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CD_3OD): δ = 0.89 (t, 3H, CH_3), 0.99 (t, 3H, CH_3), 1.44 (t, 3H, CH_3), 1.55 (m, 2H, CH_2), 1.82 (g, 2H, CH_2), 2.48 (t, 2H, CH_2), 2.58 (s, 3H, CH_3), 2.64 (t, 2H, CH_2), 2.96 (t, 2H, CH_2), 3.62 (t, 2H, CH_2), 3.67 (s, 2H, CH_2), 4.18 (g, 2H, CH_2), 4.60 (bs, 1H, OH), 7.12 (d, 1H), 7.50 (dd, 1H), 7.73 (d, 1H).

15

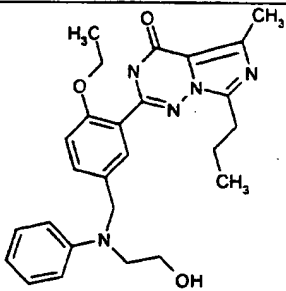
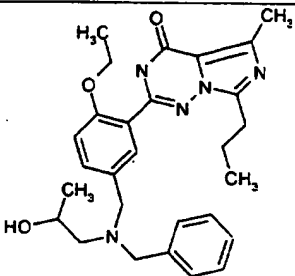
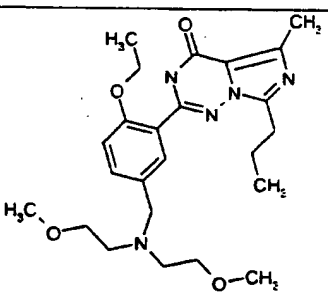
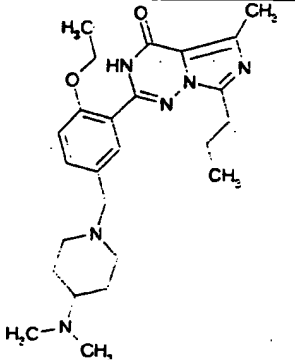
CC1=CN2C(=C1)N(CCN2C(=O)Nc3ccc(cc3COCC)CN4CCN(CC4)C5=NONCC5)C

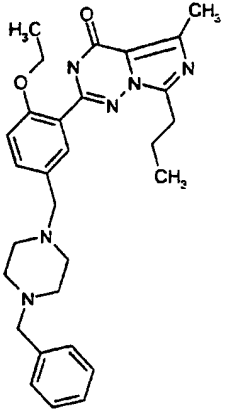
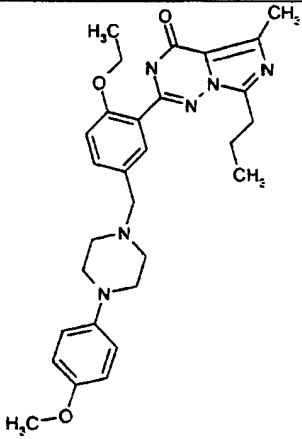
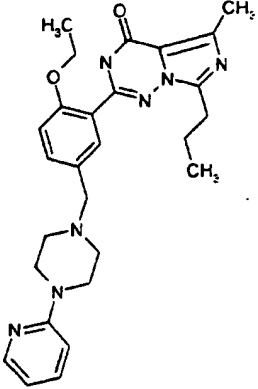
5

10

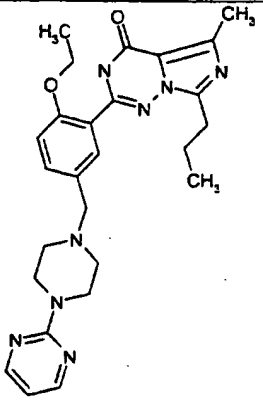
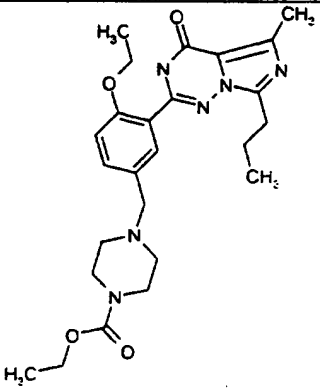
10

15

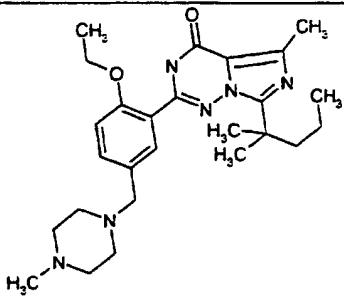
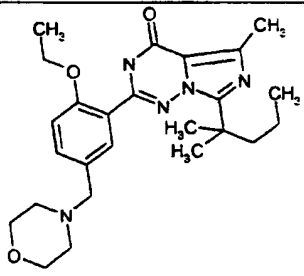
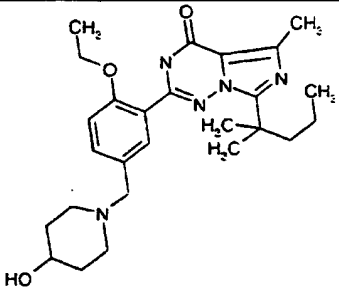
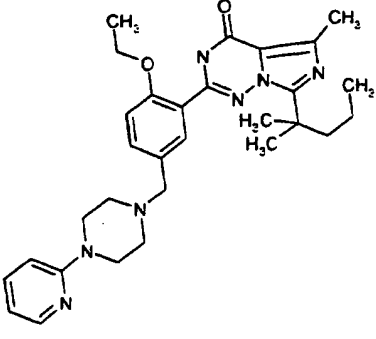
Ex. No.	Structure	MW [g/mol]	HPLC area % at 210 nm	Mz + H
81		461.569	51	462
82		489.623	62	490
83		457.578	45	458
84		453.613	66	454

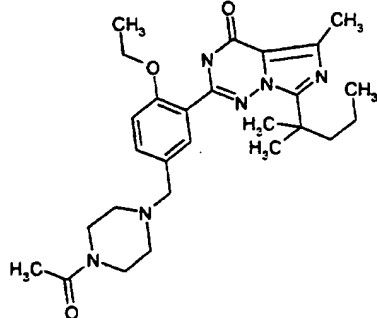
Ex. No.	Structure	MW [g/mol]	HPLC area % at 210 nm	Mz + H
85		500.649	56	501
86		516.649	53	517
87		487.61	64	488

- 162 -

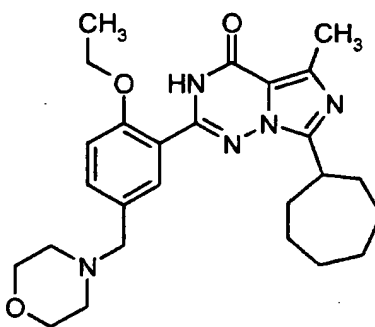
Ex. No.	Structure	MW [g/mol]	HPLC area % at 210 nm	Mz + H
88		488.597	71	489
89		482.588	72	483

In a parallel synthesis analogously to example 78, the compounds of the table below were prepared from the chloromethyl compound example 53 A and the appropriate amine. If, after 24 h at RT, there was still starting material detectable in the TLC, stirring was continued at 60°C for another 24 h.

Ex. No.	Structure	MW [g/mol]	HPLC area % at 210 nm	Mz + H
90		466.63176	100	467.3
91		453.5894	92.65	454.3
92		467.61649	86.42	468.3
93		529.69103	100	530.3

Ex. No.	Structure	MW [g/mol]	HPLC area % at 210 nm	Mz + H
94		494.64231	73.53	495.3

Example 95



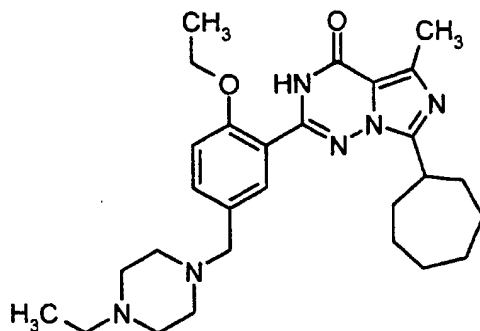
5 Analogously to example 76, 50 mg (0.12 mmol) of the chloromethyl compound example 55A were reacted with 31.5 mg (0.36 mmol) of morpholine at 80°C for 15 h. Purification by thin-layer chromatography ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH} = 10:1$) gave 25.5 mg (46%) of the desired product.

MS (ESI): m/z (%) = 466 [M+H] (100)

10 ¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 1.56 (t, 3H, CH₃); 1.57 - 2.12 (m, 12H, 6 x CH₂); 2.48 (bt, 4H, 2 x CH₂); 2.62 (s, 3H, CH₃); 3.43 (m, 1H, CH); 3.52 (s, 2H, CH₂); 3.72 (bt, 4H, 2 x CH₂); 4.25 (g, 2H, CH₂); 7.01 (d, 1H); 7.47 (dd, 1H); 8.11 (d, 1H); 9.89 (bs, 1H, NH).

15 **Example 96**

- 165 -

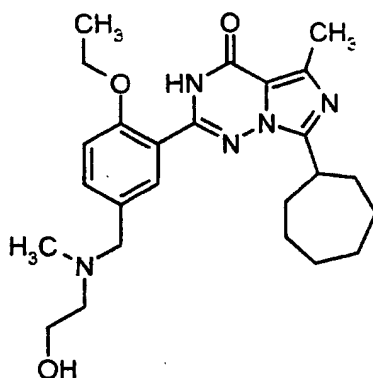


Analogously to example 76, 50 mg (0.12 mmol) of the chloromethyl compound example 55A were reacted with 41.3 mg (0.36 mmol) of N-ethylpiperazine at 80°C for 15 h. Purification by thin-layer chromatography (CH₂Cl₂ : MeOH = 5:1) gave 18.9 mg (32%) of the desired product (92% pure according to HPLC).

MS (ESI): m/z (%) = 493 [M+H] (56)

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 1.09 (t, 3H, CH₃); 1.56 (t, 3H, CH₃); 1.57 - 2.12 (m, 12H, 6 x CH₂); 2.44 (g, 2H, CH₂); 2.52 (bm, 8H, 4 x CH₂); 2.66 (s, 3H, CH₃); 3.42 (m, 1H, CH); 3.54 (s, 2H, CH₂); 4.25 (g, 2H, CH₂); 6.99 (d, 1H); 7.43 (dd, 1H); 8.10 (d, 1H); 9.89 (bs, 1H, NH).

Example 97



Analogously to example 76, 50 mg (0.12 mmol) of the chloromethyl compound example 55A were reacted with 32 mg (0.36 mmol) of N-ethyl-2-aminoethanol at 80°C for 15 h. Purification by preparative thin-layer chromatography (CH₂Cl₂ : MeOH = 20:1) gave 17.3 mg (31%) of the desired product (87% pure according to HPLC).

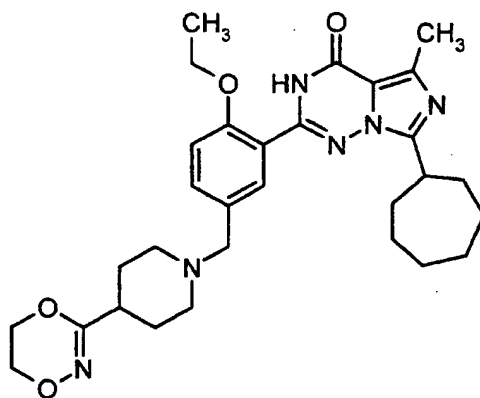
- 166 -

MS (ESI): m/z (%) = 468 [M+H] (80)

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, $\text{D}_6\text{-DMSO}$): δ = 0.99 (t, 3H, CH_3); 1.28 (t, 3H, CH_3); 1.42 - 2.05 (m, 12H); 3.46 (g, 2H, CH_2); 3.55 (s, 2H, CH_2); 4.07 (g, 2H, CH_2); 4.35 (m, 1H, CH); 7.09 (d, 1H); 7.43 (dd, 1H); 7.49 (d, 1H).

5

Example 98



Analogously to example 76, 50 mg (0.12 mmol) of the chloromethyl compound example 55A were reacted with 61 mg (0.36 mmol) of 4-(1-dioxazinyl)piperidine. This gave 17 mg (26%) of the desired product.

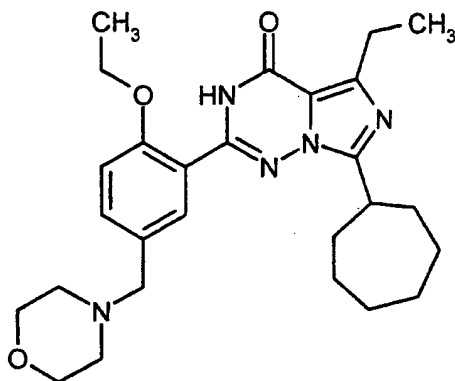
10

MS (ESI): m/z (%) = 549 [M+H] (50)

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): δ = 1.5 - 2.1 (m, 25H); 2.63 (s, 3H, CH_3); 2.93 (bd, 1H); 3.45 (m, 1H, CH); 3.52 (s, 2H, CH_2); 4.02 (m, 2H, CH_2); 4.2 - 4.4 (m, 4H, 2 x CH_2); 6.95 (d, 1H); 7.45 (dd, 1H); 8.08 (d, 1H); 9.85 (bs, 1H, NH).

15

- 167 -

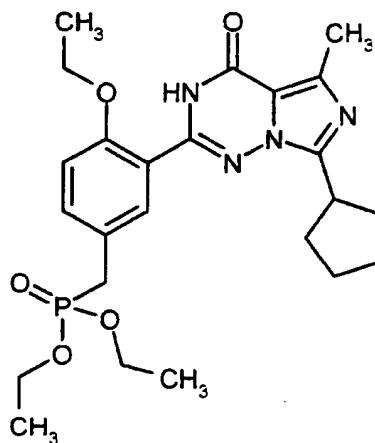
Example 99

Analogously to example 76, 60 mg (0.14 mmol) of the chloromethyl compound example 56A were heated with 36.6 mg (0.42 mmol) of morpholine at 80°C for 15 h.

5 Preparative thin-layer chromatography (CH₂Cl₂ : MeOH = 10:1) gave 38.7 mg (57.7%) of the desired product.

MS (ESI): m/z (%) = 480 [M + H] (100)

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 1.33 (t, 3H, CH₃), 1.58 (t, 3H, CH₃), 1.60 - 2.10 (m, 12H, 6 x CH₂), 2.49 (m, 4H, 2 x CH₂), 3.02 (g, 2H, CH₂), 3.45 (m, 1H, CH), 3.54 (s, 2H, CH₂), 3.73 (bt, 4H, 2 x CH₂), 4.25 (g, 2H, CH₂), 7.02 (d, 1H), 7.46 (dd, 1H), 8.11 (d, 1H), 9.90 (bs, 1H, NH).

Example 100

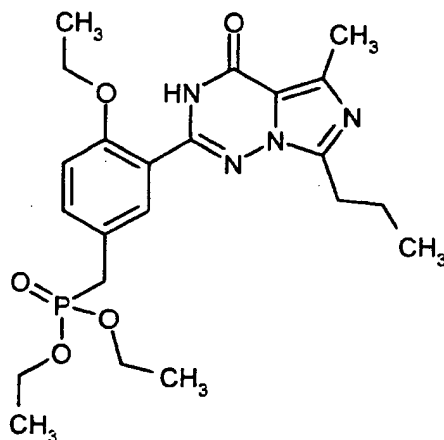
15 20.8 μl (0.15 mmol) of Et₃N were added to a suspension of 50 mg (0.13 mmol) of the chloromethyl compound example 54A in 1 ml of triethyl phosphite, and the mixture

was initially heated at 100°C for 30 min and then stirred at room temperature for another 48 h. 0.5 ml of sat. NaHCO₃ solution was added, and the mixture was filtered through a two-phase cartridge (500 mg of Extrelut / 500 mg of SiO₂, mobile phase: ethyl acetate). The mixture was concentrated under reduced pressure and purified by thin-layer chromatography (CH₂Cl₂ : MeOH = 20:1). This gave 14.4 mg (23%) of the desired product.

MS (ESI): m/z (%) = 503 [M + H] (100)

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 1.30 (t, 6H, 2 x CH₃), 1.58 (t, 3H, CH₃), 1.61 - 2.17 (m, 8H, 4 x CH₂), 3.02 (g, 2H, CH₂), 3.19 (d, 2H, CH₂P), 3.62 (m, 1H, CH), 4.07 (g, 4H, 2 x CH₂), 4.24 (g, 2H, CH₂), 7.02 (g, 1H), 7.45 (dt, 1H), 8.02 (t, 1H), 9.89 (bs, 1H, NH).

Example 101



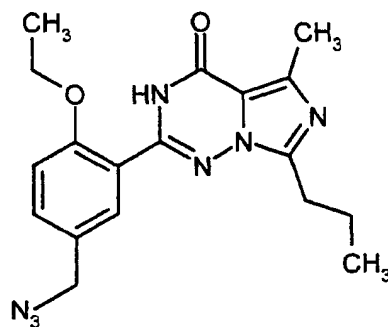
Analogously to example 100, 50 mg (0.14 mmol) of the chloromethyl compound example 51A were reacted with 1 ml of triethyl phosphite and 23.1 μl (0.17 mmol) of Et₃N. Preparative thin-layer chromatography (CH₂Cl₂ : MeOH = 20:1) gave 20 mg of the desired product, which was contaminated with the unsubstituted triazinone NUN 4792 (2:1 according to HPLC).

MS (ESI): m/z (%) = 463 [M + H] (100)

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 1.03 (t, 3H, CH₃), 1.29 (t, 6H, 2 x CH₂), 1.58 (t, 3H, CH₃), 1.89 (m, 2H, CH₂), 2.65 (s, 3H, CH₃), 3.02 (g, 2H, CH₂), 3.19 (d, 2H,

CH₂P), 4.08 (m, 4H, 2 x CH₂), 4.25 (g, 2H, CH₂), 7.03 (d, 1H), 7.48 (dt, 1H), 8.05 (t, 1H), 9.95 (bs, 1H, NH).

Example 102



5

0.2 g (3.0 mmol) of NaN₃ was added to a suspension of 1 g (2.7 mmol) of the chloromethyl compound example 51A in 30 ml of DMF, and the mixture was stirred for 17 h. 1 M NaOH was added, and the mixture was extracted twice with ethyl acetate. The organic phase was dried over MgSO₄ and concentrated under high vacuum (the sample was warmed only in a lukewarm water bath), giving 0.82 g (80.5%) of the desired product.

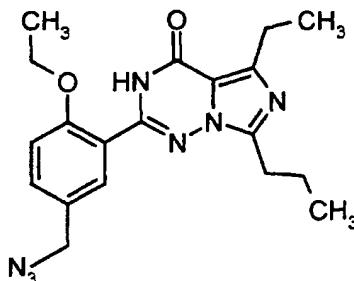
10

MS (DCI, NH₃): m/z (%) = 368 [M + H] (100)

¹H-NMR (200 MHz, D₆-DMSO): δ = 0.93 (t, 3H, CH₃), 1.32 (t, 3H, CH₃), 1.73 (m, 2H, CH₂), 2.83 (t, 2H, CH₂), 4.12 (g, 2H, CH₂), 4.45 (s, 2H, CH₂), 7.20 (d, 1H), 7.54 (m, 1H), 11.57 (bs, 1H, NH).

15

Example 103



48 mg (0.73 mmol) of NaN₃ were added to a suspension of 250 mg (0.66 mmol) of the chloromethyl compound example 52A in 6 ml of DMF, and the mixture was

20

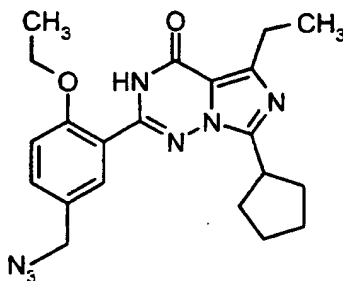
- 170 -

stirred at room temperature for 17 h. 1 N NaOH was added, and the mixture was then extracted twice with ethyl acetate and the extracts were concentrated under reduced pressure and purified chromatographically (gradient: cyclohexane : ethyl acetate = 5:1 + 1:2). This gave 68 mg (28%) of the azide (88% according to HPLC).

5 MS (ESI): m/z (%) = 382 [M+H] (100)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 1.03 (t, 3H, CH_3); 1.33 (t, 3H, CH_3); 1.58 (t, 3H, CH_3); 1.89 (m, 2H, CH_2); 3.01 - 3.07 (m, 4H, 2 x CH_2); 4.26 (g, 2H, CH_2); 4.49 (s, 2H, CH_2); 7.07 (d, 1H); 7.46 (dd, 1H); 8.09 (d, 1H); 9.86 (bs, 1H, NH).

10 Example 104

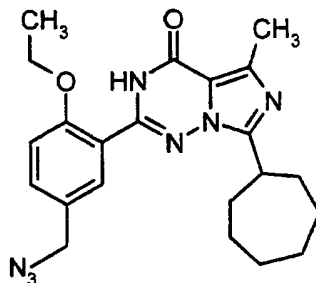


36 mg (0.55 mmol) of NaN_3 were added to a suspension of 200 mg (0.5 mmol) of the chloromethyl compound example 54A in 6 ml of DMF, and after 17 h at room temperature, 1 M NaOH was added. The aqueous phase was extracted twice with ethyl acetate and the organic phase was dried over MgSO_4 and concentrated under reduced pressure. Chromatographic purification (cyclohexane : ethyl acetate = 1:1) gave 105 mg (52%) of the azide (75% according to HPLC).

MS (ESI): m/z (%) = 408 [M+H] (100)

20 $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): δ = 1.32 (t, 3H, CH_3); 1.57 (t, 3H, CH_3); 1.68 - 2.25 (m, 8H, CH_2); 3.02 (g, 2H, CH_2); 3.63 (m, 1H, CH); 4.27 (g, 2H, CH_2); 4.39 (s, 2H, CH_2); 7.06 (d, 1H); 7.45 (dd, 1H); 8.11 (d, 1H); 9.84 (bs, 1H, NH).

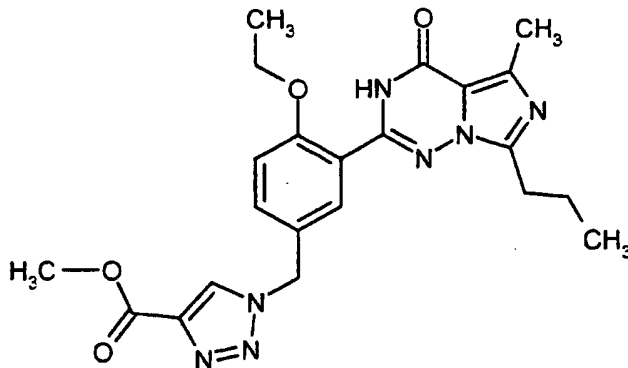
- 171 -

Example 105

- 5 Analogously to example 102, 150 mg of the chloromethyl compound example 55a were reacted. Chromatographic purification (gradient: $\text{CH}_2\text{Cl}_2 + \text{CH}_2\text{Cl}_2 : \text{MeOH} = 1 + 10:1$) gave 35.4 mg (23%) of the azide (67% pure according to HPLC).

MS (ESI): m/z (%) = 422 [M+H] (100)

- 10 ^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.56$ (t, 3H, CH_3); 1.59 - 2.09 (m, 12H, 6 x CH_2); 2.64 (s, 3H, CH_3); 3.45 (m, 1H, CH); 4.24 (g, 2H, CH_2); 4.38 (s, 2H, CH_2); 7.08 (d, 1H); 7.45 (dd, 1H); 8.09 (d, 1H); 9.82 (bs, 1H, NH).

Example 106

- 15 DMF was added dropwise to a suspension of 40 mg (0.11 mmol) of the azide example 102 in 1 ml of DME until a homogeneous solution was formed, and 13.3 mg (0.16 mmol) of methyl propiolate were then added dropwise. The mixture was heated

- 172 -

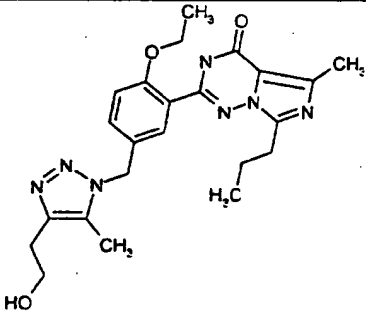
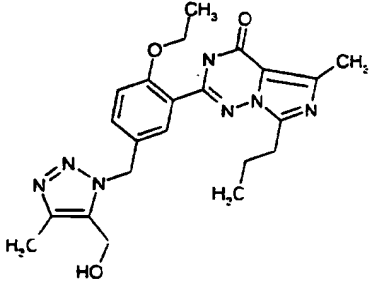
under reflux for 20 h, the solvent was condensed off under high vacuum and 1 ml of H₂O was added to the residue. Following filtration through 1 g of Extrelut (mobile phase: ethyl acetate), the concentrated crude product was purified by preparative thin-layer chromatography (CH₂Cl₂ : MeOH = 20:1). This gave 24.3 mg (49.4 %) of the desired product as a mixture of regioisomers (12.5 : 1 according to NMR)

MS (ESI): m/z (%) = 452 [M + H] (100)

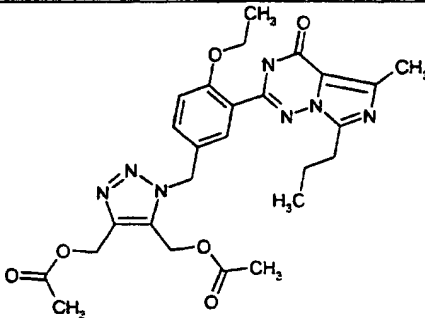
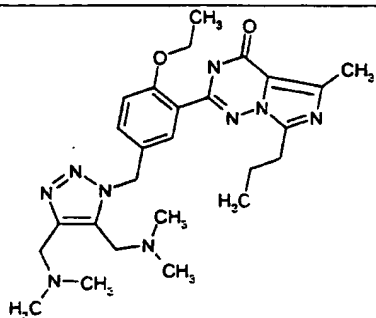
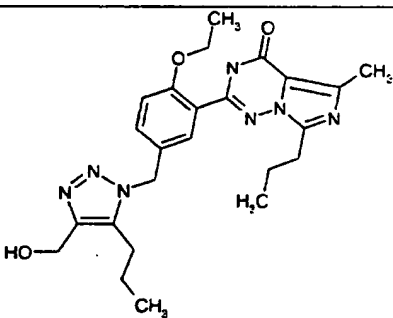
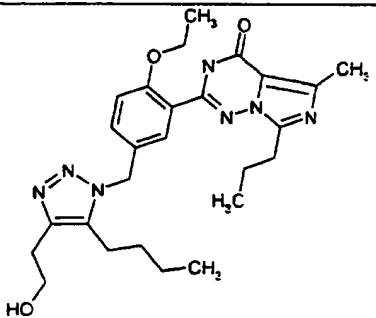
Main regioisomer:

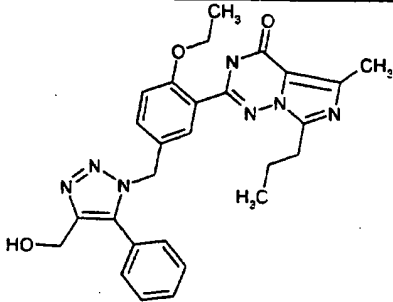
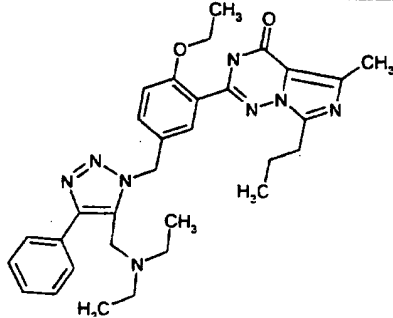
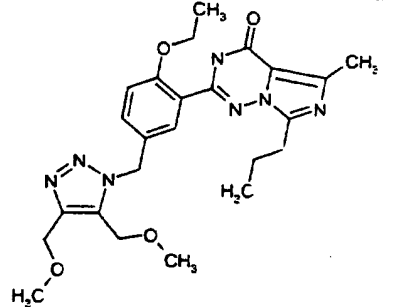
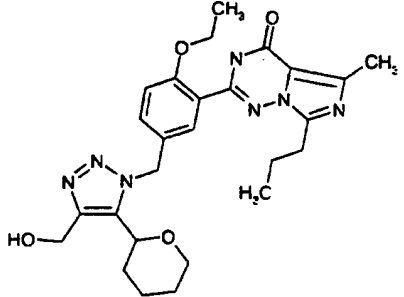
¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 1.03 (t, 3H, CH₃), 1.57 (t, 3H, CH₃), 1.98 (m, 2H, CH₂), 2.64 (s, 3H, CH₃), 2.99 (t, 2H, CH₂), 3.95 (s, 3H, OCH₃), 4.27 (g, 2H, CH₂), 5.62 (s, 2H, CH₂), 7.08 (d, 1H), 7.43 (dd, 1H), 8.05 (s, 1H), 8.11 (d, 1H), 9.79 (bs, 1H, NH).

The compounds of the table below were prepared in a parallel synthesis analogously to example 106 from the azide example 102. In each case, a 3-fold excess of alkyne was used.

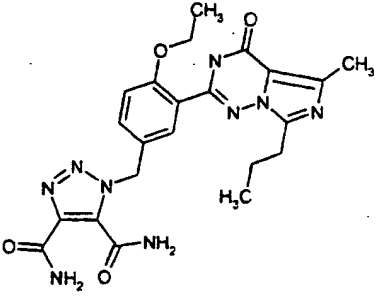
Ex. No.	Structure	MW [g/mol]	HPLC area % at 210 nm	Mz + H
107		451.53	88.4	452.5327
108		437.51	100	438.5056

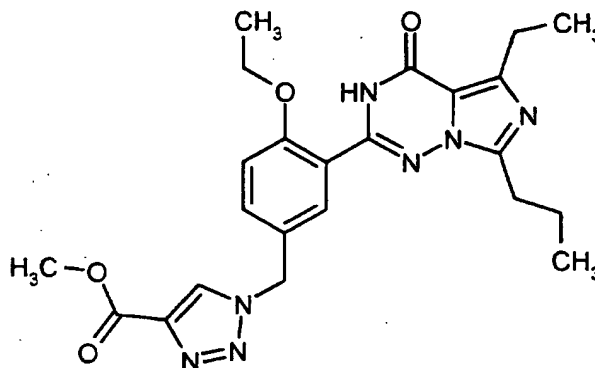
Ex. No.	Structure	MW [g/mol]	HPLC area % at 210 nm	Mz + H
109		465.52	100	466.5161
110		507.64	82.7	508.641
111		481.56	100	482.5592
112		451.53	100	452.5327

Ex. No.	Structure	MW [g/mol]	HPLC area % at 210 nm	Mz + H
113		537.58	100	538.5803
114		507.64	93.5	508.6439
115		465.56	100	466.5598
116		493.61	96.5	494.614

Ex. No.	Structure	MW [g/mol]	HPLC area % at 210 nm	Mz + H
117		499.58	100	500.5773
118		554.70	97.4	555.7009
119		481.56	100	482.5592
120		507.60	100	508.5974

- 176 -

Ex. No.	Structure	MW [g/mol]	HPLC area % at 210 nm	Mz + H
121		479.50	96.9	480.5025

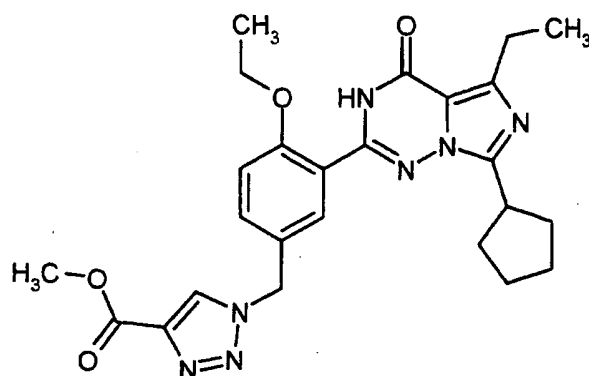
Example 122

Analogously to example 106, 67 mg (0.18 mmol) of the azide example 103 were heated under reflux with 21.4 mg (0.25 mmol) of methyl propiolate for 20 h. The crude product was triturated with ether. This gave 29.6 mg (36.2%) of the product which was enriched with the main regioisomer (9,3 : 1 according to NMR). According to LC-MS, the mother liquor contained inter alia more of the regioisomeric product mixture (1 : 1.82).

MS (ESI): m/z (%) = 466 [M + H] (100)

Main regioisomer:

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): δ = 1.04 (t, 3H, CH_3), 1.35 (t, 3H, CH_3), 1.59 (t, 3H, CH_3), 1.88 (m, 2H, CH_2), 3.03 (m, 4H, 2 x CH_2), 3.96 (s, 3H, OCH_3), 4.27 (g, 2H, CH_2), 5.62 (s, 2H, CH_2), 7.08 (d, 1H), 7.43 (dd, 1H), 8.12 (d, 1H), 9.82 (bs, 1H, NH).

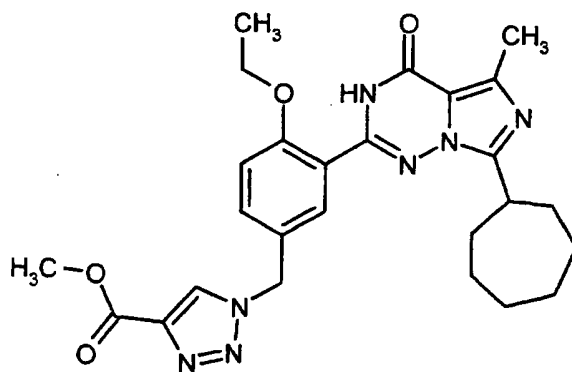
Example 123

Analogously to example 106, 100 mg (0.25 mmol) of the azide example 104 were heated under reflux with 29.9 mg (0.36 mmol) of methyl propiolate for 20 h. The precipitated solid was filtered off and washed with ether, giving 47.8 mg (39.6%) of the product in the form of the main regioisomer. According to LC-MS, the mother liquor contained inter alia more regioisomeric product mixture (1 : 2.3).

MS (ESI): m/z (%) = 492 [M + H] (100)

Main regioisomer:

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): δ = 1.32 (t, 3H, CH_3), 1.58 (t, 3H, CH_3), 1.66 - 2.18 (m, 8H, 4 x CH_2), 3.03 (g, 2H, CH_2), 3.62 (m, 1H, CH), 3.95 (s, 3H, OCH_3), 4.27 (g, 2H, CH_2), 5.63 (s, 2H, CH_2), 7.08 (d, 1H), 7.43 (dd, 1H), 8.05 (s, 1H), 8.10 (d, 1H), 9.88 (bs, 1H, NH).

Example 124

Analogously to example 106, 70 mg (0.17 mmol) of the azide example 106 were reacted with 20.3 mg (0.24 mmol) of methyl propiolate. The crude product was

- 178 -

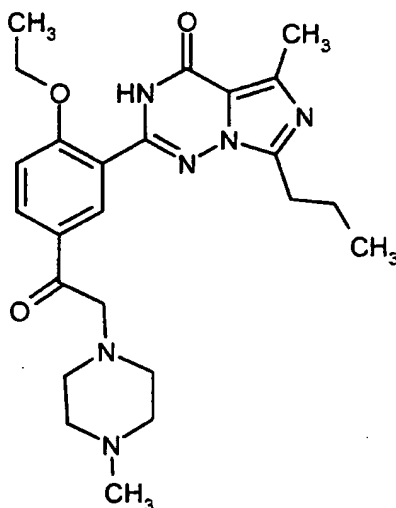
recrystallized from ether. This gave 24.5 mg (29.2%) of the main regioisomer. According to LC-MS, the mother liquor contained a mixture of the two regioisomers (15 : 22).

MS (ESI): m/z (%) = 506 [M + H] (100)

5 $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): δ = 1.22 (t, 3H, CH_3), 1.45 - 2.05 (m, 12H, 6 x CH_2), 2.65 (s, 3H, CH_3), 3.48 (m, 1H, CH), 3.95 (s, 3H, OCH_3), 4.27 (g, 2H, CH_2), 5.63 (s, 2H, CH_2), 7.08 (d, 1H), 7.43 (dd, 1H), 8.05 (s, 1H), 8.10 (d, 1H), 9.87 (bs, 1H, NH).

Example 125

10



18.5 mg (0.18 mmol) of N-methylpiperazine were added to a suspension of 20 mg (0.046 mmol) of the phenacyl bromide example 57A in 0.5 ml of 1,2-dichloroethane, and the mixture was heated at 80°C for 4 h. 0.5 ml of sat. NaHCO_3 solution was added after cooling, and the mixture was worked up by filtration through 500 mg of Extrelut / 500 mg of silica gel (mobile phase: ethyl acetate). The concentrated crude product was purified chromatographically (gradient: $\text{CH}_2\text{Cl}_2 + \text{CH}_2\text{Cl}_2$: MeOH 10:1

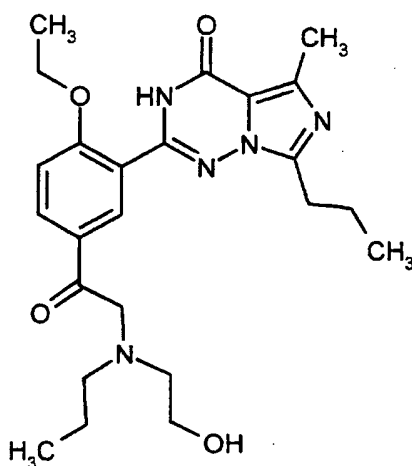
+ 5:1). This gave 18.4 mg (88%) of product.

MS (ESI): m/z (%) = 453 [M + H] (60)

- 179 -

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 1.05 (t, 3H, CH₃), 1.58 (t, 3H, CH₃), 1.88 (m, 2H, CH₂), 2.65 (s, 3H, CH₃), 2.75 (s, 3H, CH₃), 3.17 (g, 2H, CH₂), 3.17 - 3.25 (m, 8H, 4 x CH₂), 3.98 (s, 2H, CH₂), 4.35 (g, 2H, CH₂), 7.13 (d, 1H), 8.08 (dd, 1H), 8.70 (d, 1H), 9.57 (bs, 1H, NH)

5

Example 126

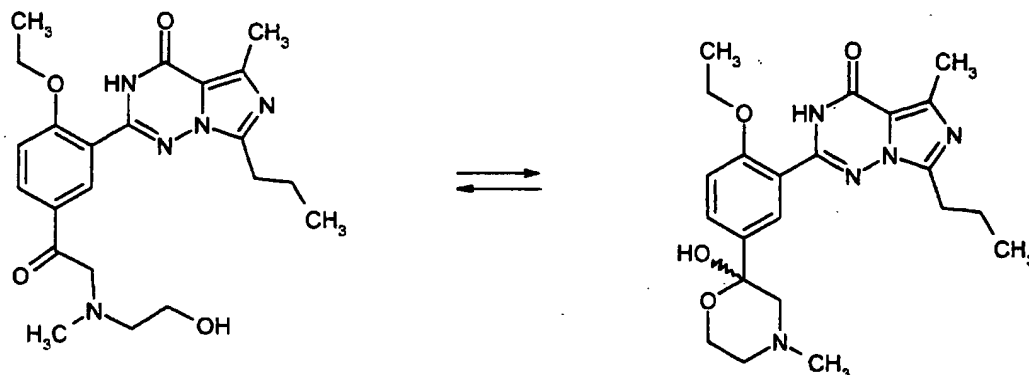
A suspension of 25 mg (0.057 mmol) of the phenacyl bromide example 57A and 23.8 mg (0.23 mmol) of N-propyl-2-aminoethanol in 0.5 ml of 1,2-dichloromethane was heated at 80°C for 10 h. 0.5 ml of sat. NaHCO₃ solution was added to the reaction mixture, which was then filtered through a biphasic cartridge (upper phase: 500 mg of Extrelut, 500 mg of silica gel) (mobile phase: ethyl acetate). Concentration gave 23.6 mg of crude product which was purified by preparative thin-layer chromatography (CH₂Cl₂ : MeOH = 20:1). This gave 9.4 mg (35.8 %) of product.

15

MS (ESI): m/z (%) = 456 (100) [M + H]

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 0.95 (t, 3H, CH₃), 1.03 (t, 3H, CH₃), 1.43 - 1.68 (m, 5H), 1.88 (m, 2H), 2.20 - 2.45 (m, 4H), 2.84 (bd, 2H), 3.02 (t, 2H), 4.25 (g, 2H), 7.03 (d, 1H), 7.75 (dd, 1H), 8.38 (d, 1H), 9.82 (bs, 1H, NH).

20

Example 127

5

12

27.7 mg (0.37 mmol) of N-methyl-2-aminoethanol were added to a suspension of 40 mg (0.09 mmol) of the phenacyl bromide example 57A in 0.5 ml of 1,2-dichloroethane, and the mixture was heated at 60°C for 4 h. 1 ml of H₂O was added, and the mixture was filtered through 1 g of Extrelut (mobile phase: CH₂Cl₂).

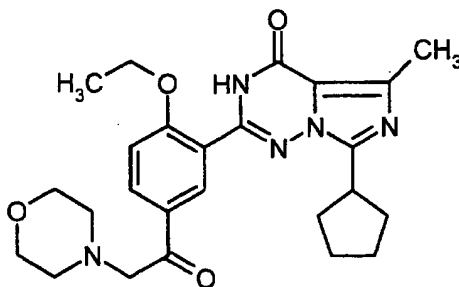
10

The crude product was initially purified chromatographically (gradient: CH₂Cl₂/MeOH 40:1 + 10:1), and the product fraction was purified by preparative thin-layer chromatography (CH₂Cl₂/MeOH 20:1). This gave 9.5 mg (24.1%) of the desired product as a mixture of the open-chain form 1 and the cyclized form 2.

MS (ESI): m/z (%) = 428 [M + H] (100)

15

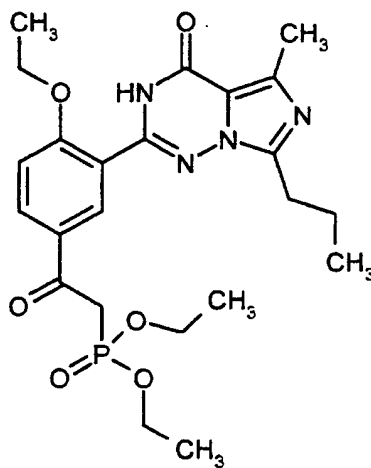
2: ¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 1.03 (t, 3H, CH₃), 1.53 (t, 3H, CH₃), 1.89 (m, 2H, CH₂), 2.22 (t, 2H, CH₂), 2.33 (s, 3H, CH₃), 2.64 (s, 3H, CH₃), 2.78 (bt, 2H, CH₂), 3.02 (t, 2H, CH₂), 3.87 (dd, 1H), 4.19 (dd, 1H), 4.26 (g, 2H, CH₂), 7.03 (d, 1H), 7.75 (dd, 1H), 8.38 (d, 1H), 9.79 (bs, 1H, NH).

Example 128

0.42 g (4.8 mmol) of morpholine are added to a solution of 1.0 g (2.2 mmol) of the
 5 phenacyl bromide example 59A in 10 ml of methylene chloride. After addition of a
 little methanol, the reaction mixture once more becomes clear. After 2 h of stirring at
 RT, the mixture is extracted with water and the organic phase is dried over sodium
 sulfate and concentrated. The residue is purified by silica gel chromatography using
 methylene chloride / methanol 20:1.

10 Yield: 0.56 g (55.3%)

¹H NMR (300 MHz, CD₃OD): 1.47 (t, 3H), 1.56-2.20 (m, 8H), 2.60 (s, 3H), 2.64 (t,
 4H), 3.67 (quin., 1H), 3.74 (t, 4H), 3.90 (s, 2H), 4.30 (quart., 2H), 7.28 (d, 1H), 8.25
 (dd, 1H), 8.38 (d, 1H).

Example 129

5.6 mg (0.06 mmol) of Et₃N were added to a suspension of 20 mg (0.05 mmol) of the
 phenacyl bromide example 57A in 1 ml of triethyl phosphite, and the mixture was

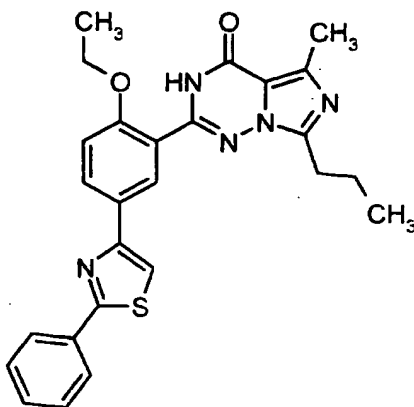
- 182 -

stirred at room temperature for 2 h. 0.5 ml of sat. NaHCO_3 solution was added, and the mixture was filtered through 500 mg of Extrelut / 500 mg of SiO_2 (mobile phase: ethyl acetate). The mixture was concentrated and purified by preparative thin-layer chromatography (CH_2Cl_2 : MeOH = 20:1). This gave 7.9 mg (34.9%) of the desired product.

MS (DCI, NH_3): m/z (%) = 491 [$M + H$] (100)

^1H -NMR (200 MHz, D_6 -DMSO): δ = 0.93 (t, 3H, CH_3), 1.27 (m, 9H, 3 x CH_3), 1.72 (g, 2H, CH_2), 2.82 (t, 2H, CH_2), 4.13 (m, 6H, 3 x CH_2), 5.07 (t, 1H, CH_2P), 5.48 (t, 1H, CH_2P), 7.21 (d, 1H), 7.75 (m, 2H).

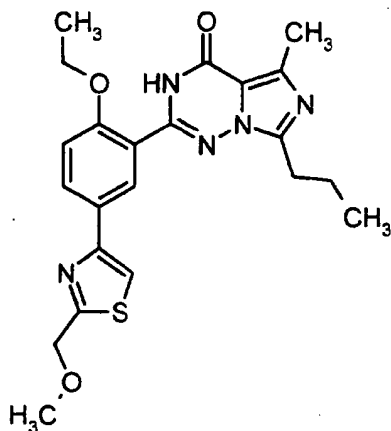
Example 130



A solution of 100 mg (0.23 mmol) of the phenacyl bromide example 57A and 31.7 g (0.23 mmol) of thiobenzamide in 3.8 ml of EtOH was heated at 60°C for 30 min. The product was filtered off with suction and washed with diethyl ether. Concentration under reduced pressure gave 31.1 mg (28.6%) of the desired product.

MS (ESI): m/z = 472 [$M+H$] (100)

^1H -NMR (200 MHz, D_6 -DMSO): δ = 0.95 (t, 3H, CH_3); 1.34 (t, 3H, CH_3); 1.77 (m, 2H, CH_2); 2.58 (s, 3H, CH_3); 2.99 (t, 3H, CH_2); 4.20 (g, 2H, CH_2); 7.30 (d, 1H); 7.52 (m, 3H); 8.02 (m, 2H); 8.17 (m, 3H); 12.16 (bs, 1H, NH).

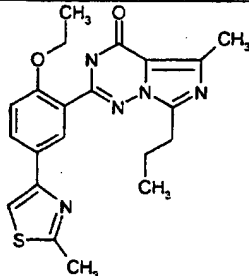
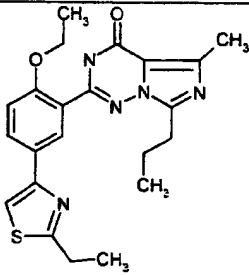
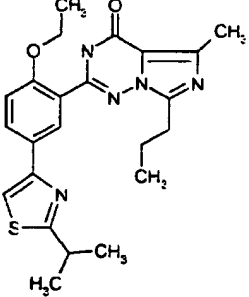
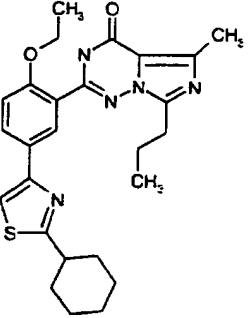
Example 131

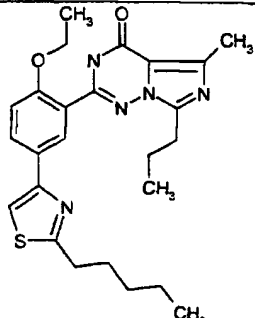
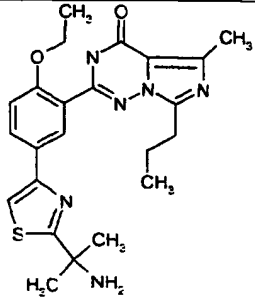
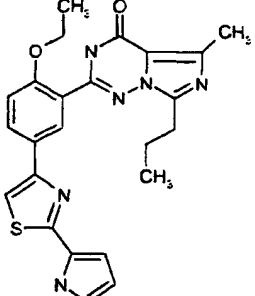
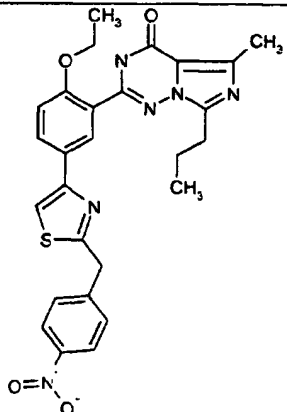
A solution of 30 mg (0.07 mmol) of the phenacyl bromide example 57A and 8.7 mg (0.08 mmol) of 2-methoxythioacetamide in 2 ml of isopropanol was heated at 80°C for 6 h and then concentrated using a rotary evaporator. The crude product was stirred with ether and filtered off with suction. This gave 22.3 mg (73.3%) of the desired product.

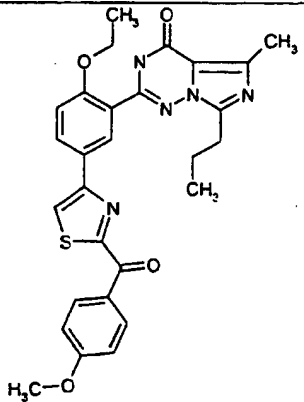
MS (DCI, NH₃): m/z (%) = 440 [M+H] (100)

¹H-NMR (200 MHz, D₆-DMSO): δ = 0.95 (t, 3H, CH₃); 1.32 (t, 3H, CH₃); 1.78 (m, 2H, CH₂); 2.59 (s, 3H, CH₃); 3.01 (t, 2H, CH₂); 3.43 (s, 3H, OCH₃); 4.18 (g, 2H, CH₂); 4.77 (s, 2H, CH₂); 7.28 (d, 1H); 8,11 (m, 3H); 12.10 (bs, 1H, NH).

In a parallel synthesis, the compounds of the following table were prepared by the following procedure: 0.1 mmol of the thioamide and 32.5 mg (0.075 mmol) of the phenacyl bromide example 57 A in 1 ml of DMF were heated at 70°C for 2 h and then stirred at RT overnight. 0.5 ml of saturated sodium bicarbonate solution was added to the mixture, which was then filtered through a two-phase cartridge (500 mg of Extrehit/500 mg of silica gel) (mobile phase: ethyl acetate). The filtrate was then concentrated in a Speed-Vac, and the purity was determined by LC-MS.

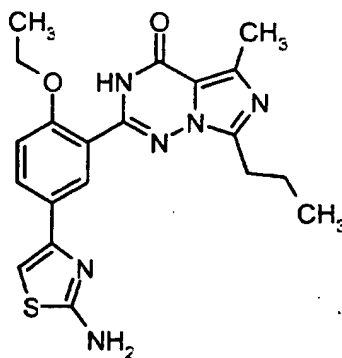
Ex. No.	Structure	MW [g/mol]	HPLC area % at 210 nm	Mz + H
132		409.51376	92	410
133		423.54085	80	424
134		437.56794	85	438
135		477.63327	81	478

Ex. No.	Structure	MW [g/mol]	HPLC area % at 210 nm	Mz + H
136		465.62212	84	466
137		452.58261	71	453
138		460.56188	72	461
139		530.61007	79	531

Ex. No.	Structure	MW [g/mol]	HPLC area % at 210 nm	Mz + H
140		529.62249	69	530

Example 141

2-{[2-Ethoxy-5-[4-(2-aminothiazole)]phenyl]}-5-methyl-7-propyl-3H-imidazo[5,1-f]-
1,2,4]triazin-4-one



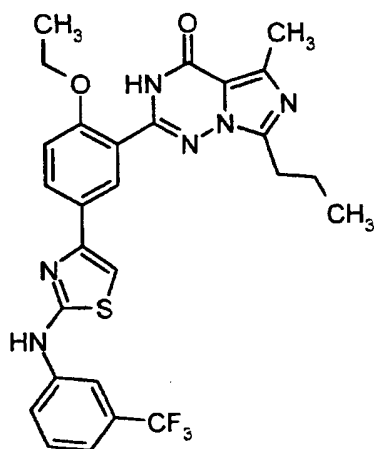
A solution of 40 mg (0.1 mmol) of the phenacyl bromide example 57A in 2 ml of isopropanol was added to 9.13 mg (0.12 mmol) of thiourea, and the mixture was heated at 80°C for 10 h. 1 ml of H₂O was added, and the reaction mixture was then filtered through a cartridge filled with 1 g of Extrelut (upper phase) and 500 mg of SiO₂ (mobile phase: ethyl acetate). The filtrate was concentrated under reduced pressure, giving 7.1 mg (18.7% of theory) of 2-{[2-ethoxy-5-[4-(2-

- 187 -

aminothiazole]]phenyl}}-5-methyl-7-propyl-3H-imidazo[5,1-f]-[1,2,4]triazin-4-one
(77% according to HPLC).

¹H-NMR (300 MHz, CD₃OD, D₆-DMSO): δ = 0.97 (t, 3H); 1.42 (t, 3H); 1.82 (m, 2H); 2.57 (s, 3H); 2.95 (t, 2H); 4.17 (dd, 2H); 6.84 (s, 1H); 7.17 (d, 1H); 7.93 (dd, 1H); 8.06 (d, 1H).

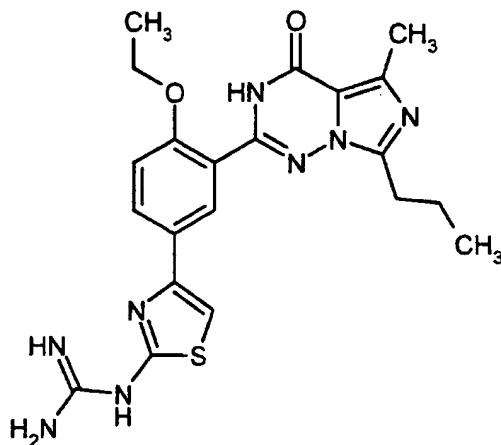
Example 142



66 mg (0.3 mmol) of 3-trifluoromethylphenylthiourea were added to a solution of 100 mg (0.23 mmol) of the phenacyl bromide example 57A in 3 ml of DMF, and the mixture was heated at 40°C for 16 h. The DMF was condensed off under high vacuum and 1 ml of H₂O and CH₂Cl₂ was added to the residue. The product precipitate that formed was filtered off with suction. This gave 59.6 mg (46.6%) of the desired product.

MS (ESI): m/z (%) = 555 [M+H] (100)

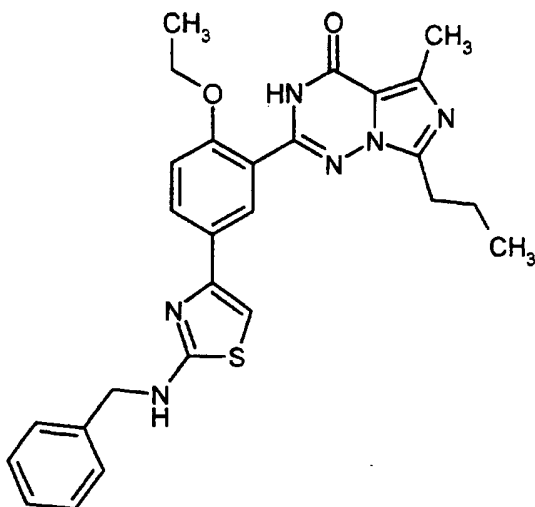
¹H-NMR (200 MHz, D₆-DMSO): δ = 0.93 (t, 3H, CH₃); 1.34 (t, 3H, CH₃); 1.78 (m, 2H, CH₂); 2.58 (s, 3H, CH₃); 2.97 (t, 2H, CH₂); 4.18 (g, 2H, CH₂); 7.28 (d, 2H); 7.48 (s, 1H); 7.54 (t, 1H); 7.86 (d, 1H); 8.09 (m, 1H); 8.34 (bs, 1H); 10.67 (bs, 1, NH); 12.11 (bs, 1H, NH).

Example 143

Initially, 6.4 mg (0.05 mmol) of N-amidinothiourea were dissolved in 2 ml of hot EtOH and added to a hot solution of 21.4 mg (0.05 mmol) of the phenacyl bromide example 57A in 2 ml of CH₃CN, and the mixture was heated under reflux for 3 h. After cooling, 0.7 ml of H₂O was added, the mixture was filtered through 500 mg of Extrelut / 500 mg of SiO₂ (mobile phase: 1. ethyl acetate, 2. MeOH), and only the methanol phase was concentrated. The residue was purified by preparative thin-layer chromatography (CH₂Cl₂ : MeOH = 5:1). This gave 13.6 mg (60.9%) of the desired product.

MS (ESI): m/z (%) = 453 [M + H] (100)

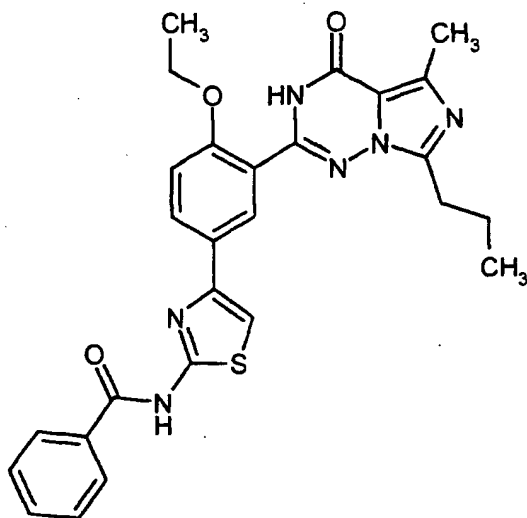
¹H-NMR (300 MHz, D₃COD with suppression of water): δ = 0.90 (t, 3H, CH₃), 1.35 (t, 3H, CH₃), 1.75 (m, 2H, CH₂), 2.49 (s, 3H, CH₃), 2.90 (t, 2H, CH₂), 4.13 (g, 2H, CH₂O), 6.90 (s, 1H), 7.10 (d, 1H), 7.89 (dd, 1H), 8.07 (d, 1H).

Example 144

A solution of 30 mg (0.07 mmol) of the phenacyl bromide example 57A and 12.7 mg (0.08 mmol) of N-benzylthiourea in DMF was initially heated at 60°C for 3 h, 7 mg (0.07 mmol) of Et₃N were then added and the reaction mixture was, after a further 10 min, cooled to room temperature. The DMF was condensed off under high vacuum, 1 ml of sat. NaHCO₃ solution was added to the residue and the mixture was filtered through 1 g of Extrelut (mobile phase: CH₂Cl₂). The crude product was purified chromatographically (ethyl acetate : cyclohexane = 85:15). This gave 12.9 mg (37.2%) of the desired product.

MS (DCI / NH₃): m/z (%) = 501 [M + H] (100)

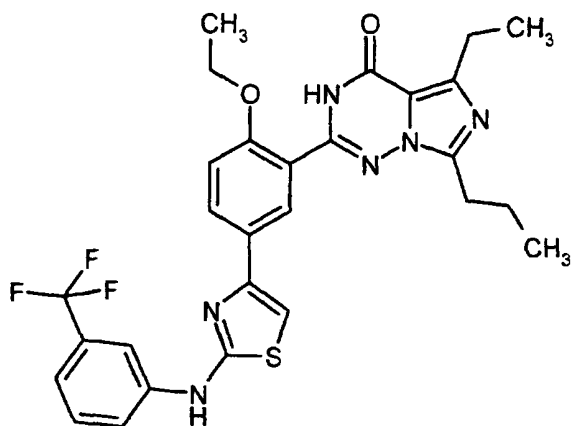
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.03 (t, 3H, CH₃), 1.58 (t, 3H, CH₃), 1.85 (m, 2H, CH₂), 2.65 (s, 3H, CH₃), 2.93 (t, 2H, CH₂), 4.27 (g, 2H, CH₂O), 4.96 (s, 2H, CH₂), 5.83 (s, 1H), 6.98 (d, 1H), 7.15 - 7.29 (m, 6H), 7.99 (d, 1H).

Example 145

22.9 mg (0.13 mmol) of N-benzoylthiourea were added to a suspension of 50 mg (0.12 mmol) of the phenacyl bromide example 57A in acetone. The mixture was heated at 60°C and DMF was added until a homogeneous solution was formed. After 20 h, the DMF was condensed off under high vacuum, the residue was triturated with CH₂Cl₂ / ether and the precipitated product was filtered off with suction. This gave 56.7 mg (95%) of the desired product.

MS (ESI): m/z (%) = 515 [M + H] (100)

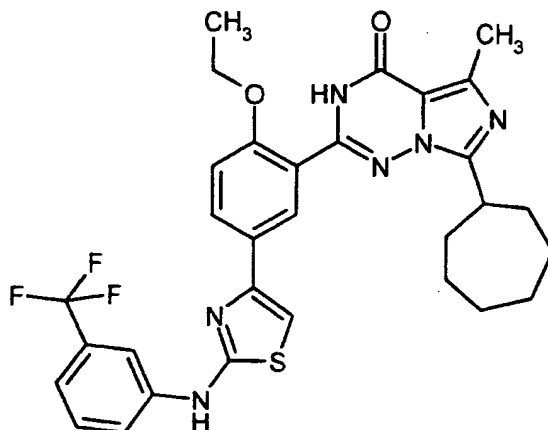
¹H-NMR (400 MHz, D₆-DMSO, with suppression of water): δ = 1.08 (t, 3H, CH₃), 1.44 (t, 3H, CH₃), 1.94 (m, 2H, CH₂), 2.75 (s, 3H, CH₃), 3.23 (t, 2H, CH₂), 4.25 (q, 2H, CH₂O), 7.28 (d, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.58 (m, 2H), 7.65 (m, 1H), 8.05 (d, 2H), 8.19 (dd, 1H), 8.24 (d, 1H).

Example 146

88.6 mg (0.4 mmol) of N-(3-trifluoromethylphenyl)thiourea were added to a solution of 150 mg (0.3 mmol) of the phenacyl bromide example 58A in 3 ml of DMF, and the mixture was heated at 40°C for 16 h. The DMF was condensed off under high vacuum, 3 ml of H₂O were added to the residue and the mixture was filtered through 3 g of Extrelut (mobile phase: CH₂Cl₂). Chromatographic purification (CH₂Cl₂ + CH₂Cl₂ : MeOH = 50:1) gave 182 mg (95%) of the desired product.

MS (ESI): m/z (%) 569 [M + H] (100)

¹H-NMR (200 MHz, D₆-DMSO): δ = 0.93 (t, 3H, CH₃), 1.25 (t, 3H, CH₃), 1.33 (t, 3H, CH₃), 1.75 (m, 2H, CH₂), 2.89 (2 x t, 4H, 2 x CH₂), 4.18 (q, 2H, CH₂), 7.28 (m, 2H), 7.55 (t, 1H), 7.82 (bd, 1H), 8.05 (m, 2H), 8.38 (bs, 1H), 10.69 (bs, 1H, NH), 11.65 (bs, 1H, NH).

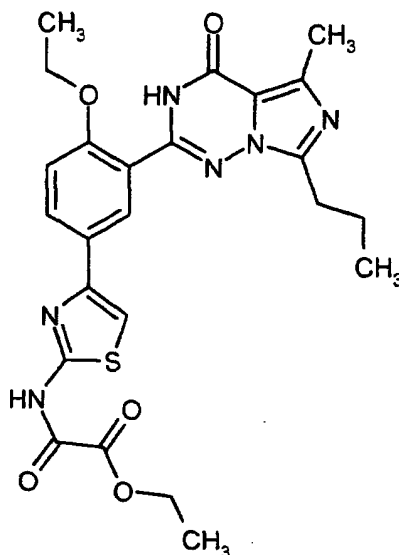
Example 147

A solution of 150 mg (0.31 mmol) of the phenacyl bromide example 60A and 81.3 mg (0.37 mmol) of N-(3-trifluoromethylphenyl)thiourea in 3 ml of DMF was heated at 40°C for 16 h. The volatile components were condensed off under high vacuum and the residue was taken up in 3 ml of H₂O and CH₂Cl₂. The resulting precipitate was filtered off, giving 94.2 mg (49.3 %) of the desired product. Another 42 mg (22.4 %) of product were isolated from the mother liquor, which was filtered through 3g of Extrelut (mobile phase: CH₂Cl₂), concentrated and recrystallized from ether.

MS (ESI): m/z (%) = 609 [M + H] (100)

¹H-NMR (200 MHz, D₆-DMSO): δ = 1.33 (t, 3H, CH₃), 1.45 - 2.02 (m, 12H, 6 x CH₂), 3.35 (m, 1H, CH), 4.16 (g, 2H, CH₂), 7.27 (m, 2H), 7.40 (s, 1H), 7.54 (t, 1H), 7.82 (d, 1H), 8.05 (m, 2H), 8.39 (bs, 1H), 10.68 (s, 1H, NH), 11.63 (s, 1H, NH).

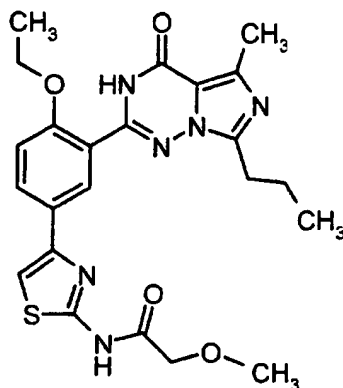
- 193 -

Example 148

5.4 μ l (0.05 mmol) of ethyl oxalyl chloride were added dropwise to a suspension of 20 mg (0.05 mmol) of the aminothiazole example 141 in 1 ml of pyridine, and the mixture was stirred at room temperature for 20 h. The pyridine was condensed off under high vacuum, 0.5 ml of sat. NaHCO_3 solution was added to the residue and the mixture was filtered through a two-phase cartridge (500 mg of Extrelut / 500 mg of SiO_2 , mobile phase: ethyl acetate). Recrystallization from ether gave 8.3 mg (33.4) of the desired product.

10 MS (DCI, NH_3): m/z (%) = 511 [$M + H$] (100)

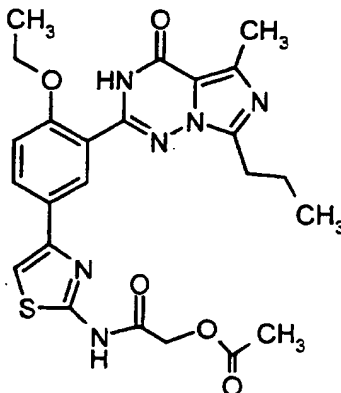
$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, $\text{D}_6\text{-DMSO}$): δ = 0.93 (t, 3H, CH_3), 1.32 (t, 6H, 2 x CH_3), 1.75 (m, 2H, CH_2), 2.84 (t, 2H, CH_2), 4.16 (g, 2H, CH_2), 4.31 (g, 2H, CH_2), 7.26 (d, 1H), 7.75 (s, 1H), 8.08 (m, 2H), 11.65 (bs, 1H, NH), 13.09 (bs, 1H, NH).

Example 149

5.3 mg (0.05 mmol) of 2-methoxyacetyl chloride were added to a suspension of 20 mg (0.05 mmol) of the aminothiazole example 141 in 1 ml of pyridine. After 20 h, the pyridine was separated off under high vacuum and the crude product was taken up in 0.5 ml of saturated NaHCO₃ and filtered through a 2-phase cartridge (500 mg of Extrelut / 500 mg of SiO₂; mobile phase: ethyl acetate). Crystallization from diethyl ether gave 7 mg (29.8%) of the desired product.

MS (ESI): m/z (%) = 483 [M+H] (100).

¹H-NMR (200 MHz, D₆-DMSO): δ = 0.93 (t, 3H, CH₃); 1.32 (t, 3H, CH₃); 1.75 (m, 2H, CH₂); 2.52 (s, CH₃ under the DMSO signal); 2.85 (t, 2H, CH₂); 3.33 (s, 3H, OCH₃); 4.16 (m, 4H, 2 x CH₂); 7.23 (d, 1H); 7.61 (s, 1H); 8.03 (m, 2H); 11.63 (bs, 1H, NH); 12.20 (bs, 1H, NH).

Example 150

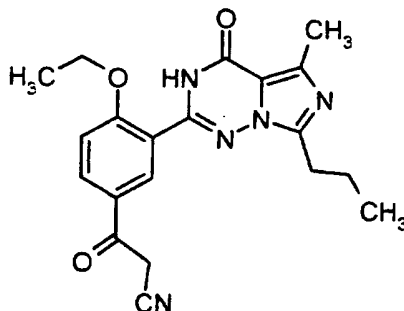
- 195 -

A solution of 30 mg (0.073 mmol) of the aminothiazole example 141 in 0.5 ml of pyridine and 10 mg (0.073 mmol) of 2-acetoxyacetyl chloride was stirred at RT for 4 h. The pyridine was distilled off under reduced pressure, 0.5 ml of sat. NaHCO₃ was added and the reaction mixture was filtered through a two-phase cartridge (upper phase: 500 mg of Extrelut, lower phase: 500 mg of silica gel, mobile phase: ethyl acetate). This gave 30.3 mg (81%) of the desired product in a purity of 84% according to LC-MS.

MS (ESI): m/z (%) = 511 [M+H] (100)

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 1.02 (t, 3H, CH₃); 1.13 (t, 3H, CH₃); 1.87 (m, 2H, CH₂); 2.29 (s, 3H, CH₃); 2.71 (s, 3H, CH₃); 3.53 (bt, 2H, CH₂); 4.97 (s, 2H, CH₂); 6.53 (d, 1H); 7.03 (s, 1H); 7.46 (dd, 1H); 7.72 (d, 1H); 11.67 (bs, 1H, NH); 12.45 (bs, 1H, NH).

Example 151



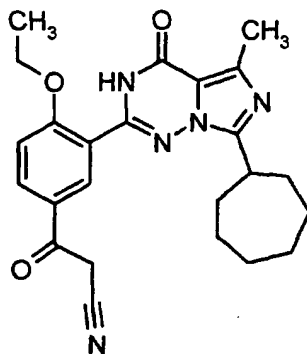
5 g (11.54 mmol) of the phenacyl bromide example 57A are suspended in 100 ml of ethanol and cooled to 0°C. Since the suspension is slightly acidic, it is neutralized by addition of a little potassium carbonate. At 0°C, 2.25 g (34.6 mmol) of potassium cyanide in 10 ml of water are added dropwise. After 2 h, the mixture is allowed to warm to RT and stirred at this temperature for 15 h. 300 ml of water are added, the mixture is then extracted 2 x with in each case 100 ml of dichloromethane and the combined organic phases are dried (MgSO₄) and concentrated using a rotary evaporator. The product is purified by flash chromatography on silica gel (mobile phase: CH₂Cl₂ + CH₂Cl₂/MeOH 100:1 + CH₂Cl₂/MeOH 40:1). The product-

- 196 -

containing fractions are concentrated and the product is then dissolved in dichloromethane and crystallized by addition of ether.

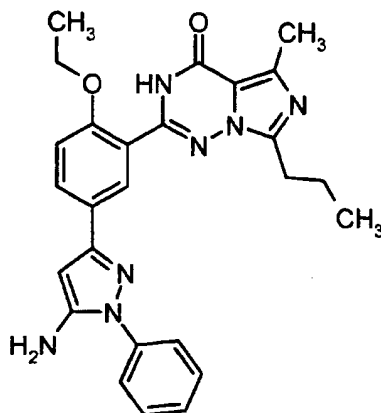
Yield: 1.78 g (40.6%)

5 **Example 152**



At 0°C, 80.2 mg (1.2 mmol) of NaCN and a crystal of K₂CO₃ as a solution in 0.4 ml of H₂O were added to a suspension of 200 mg (0.41 mmol) of the phenacyl bromide example 60A in 4 ml of ethanol. After 30 min, the mixture was warmed to room temperature and stirred for another 15 h. The mixture was quenched with three times the amount of H₂O and then extracted twice with CH₂Cl₂, and the extract was dried over MgSO₄ and concentrated under reduced pressure. This gave 152 mg (86%) of the nitrile.

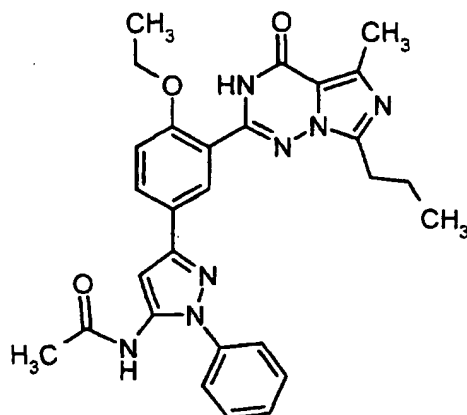
¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 1.62 (t, 3H, CH₃); 1.62 - 2.03 (m, 12H, 6 x CH₂); 2.63 (s, 3H, CH₃); 3.42 (m, 1H, CH); 4.08 (s, 2H, CH₂); 4.38 (g, 2H, CH₂); 7.16 (d, 1H); 8.11 (dd, 1H); 8.69 (d, 1H); 9.61 (bs, 1H, NH).

Example 153

A solution of 20 mg (0.052 mmol) of the nitrile example 151 in 0.5 ml of glacial
 5 acetic acid was heated at 50°C, and 6.8 mg (0.063 mmol) of phenylhydrazine were
 added dropwise. After 5 h, 1 ml of sat. NaHCO₃ solution was added to the reaction
 mixture, and the mixture was filtered through 1 g of Extrelut (mobile phase: CH₂Cl₂).
 Concentration under high vacuum was initially followed by chromatographic
 purification (CH₂Cl₂ : MeOH = 80:1 + 20:1) and then by preparative thin-layer
 10 chromatography (CH₂Cl₂ : MeOH = 20:1). This gave 14.6 mg (59%) of the
 aminopyrrazole.

MS (DCI, NH₃): m/z (%) = 470 (100) [M+H]

15 ¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 1.07 (t, 3H, CH₃); 1.55 (t, 3H, CH₃); 1.92 (m, 2H);
 2.69 (s, 3H, CH₃); 3.19 (t, 2H); 3.92 (bs, 2H, NH₂); 4.30 (g, 2H); 5.99 (s, 1H); 7.08
 (d, 1H); 7.30 - 7.70 (m, 5H); 8.03 (dd, 1H); 8.51 (d, 1H); 9.98 (bs, 1H, NH).

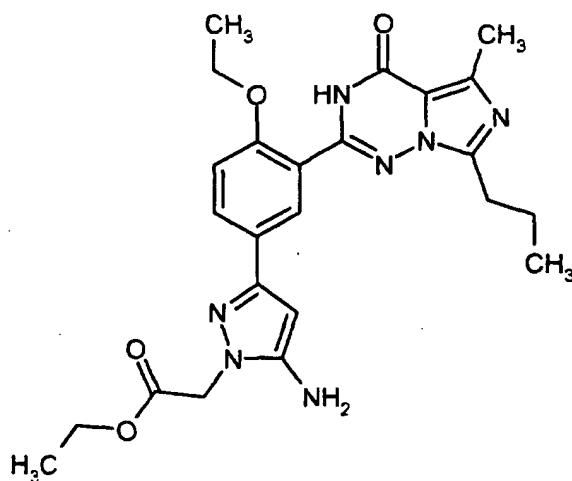
Example 154

In the reaction of example 153, 9.3 mg (34%) of the N-acetylpyrazole are obtained as a by-product.

5 LC-MS (ESI): m/z (%) = 512 (100%) [M+H]

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): δ = 0.92 (t, 3H, CH_3); 1.32 (t, 3H, CH_3); 1.74 (dd, 2H); 2.0 (s, 3H, CH_3); 2.85 (t, 2H); 4.15 (q, 2H); 6.89 (s, 1H); 7.22 (d, 1H); 7.45 - 7.62 (m, 6H); 7.9 - 8.05 (m, 2H); 10.05 (bs, 1H, NH); 11.63 (bs, 1H, NH).

10 **Example 155**



Analogously to example 153, 30 mg (0.08 mmol) of the nitrile example 151 were reacted with 13.5 mg (0.09 mmol) of ethyl 2-hydrazinoacetate at 50°C. After cooling to room temperature, 20 mg of aldehyde-functionalized Wang resin were added, and the mixture was stirred at 70°C for 2 h. 0.5 ml of sat. NaHCO_3 solution was added.

15

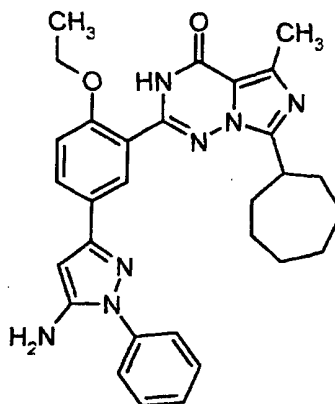
- 199 -

the mixture was filtered through 500 mg of Extrelut / 500 mg of SiO₂ (mobile phase) and the concentrated crude product was initially purified chromatographically (ethyl acetate : cyclohexane = 5:1) and the product fraction was then purified again by preparative thin-layer chromatography (CH₂Cl₂ : MeOH = 10:1). This gave 4.1 mg (10.8 %) of the desired product, in addition to 3.2 mg (8.4%) of starting material.

MS (ESI): m/z (%) = 480 [M + H] (100)

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 1.04 (t, 3H, CH₃), 1.33 (t, 3H, CH₃), 1.58 (t, 3H, CH₃), 1.89 (m, 2H, CH₂), 2.65 (s, 3H, CH₃), 3.05 (t, 2H, CH₂), 3.75 (bs, 2H, CH₂), 4.26 (g, 4H, 2 x CH₂O), 4.86 (s, 2H, NH₂), 5.98 (s, 1H), 7.05 (d, 1H), 7.89 (dd, 1H), 8.43 (d, 1H), 9.86 (bs, 1H, NH).

Example 156



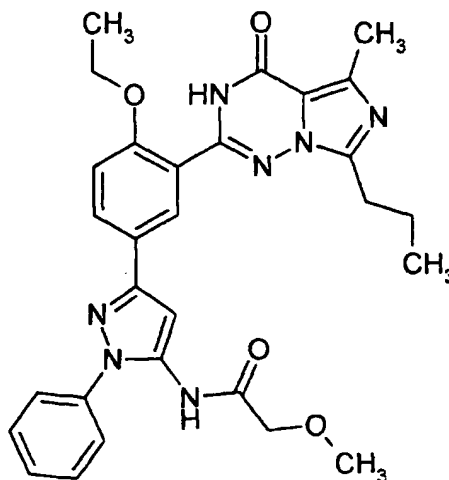
41 μl (0.42 mmol) of phenylhydrazine were added dropwise to a solution of 150 mg (0.35mmol) of the nitrile example 60A in 3 ml of 2M trifluoroacetic acid in CH₂Cl₂, and the mixture was heated under reflux for 15 h. Addition of 3 ml of sat. NaHCO₃ solution and filtration through 3 g of Extrelut (mobile phase: CH₂Cl₂) gave, after concentration under reduced pressure, the crude product, which was purified chromatographically (gradient: CH₂Cl₂ + CH₂Cl₂/MeOH = 50:1). This gave 149 mg (82%) of the desired product (91.3% pure according to HPLC).

MS (DCI, NH₃): m/z (%) = 524 [M + H] (100)

- 200 -

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 1.60 (t, 3H, CH₃), 1.67 (bs, 6H, 3 x CH₂), 1.82 - 2.17 (m, 6H, 3 x CH₂), 2.76 (s, 3H, CH₃), 3.63 (m, 1H, CH), 4.35 (g, 2H, CH₂) 5.95 (s, 1H), 6.62 (bs, 2H, NH₂), 7.12 (d, 1H), 7.36-7.68 (m, 5H, phenyl), 8.02 (dd, 1H), 8.63 (d, 1H), 10.54 (bs, 1H, NH).

5

Example 157

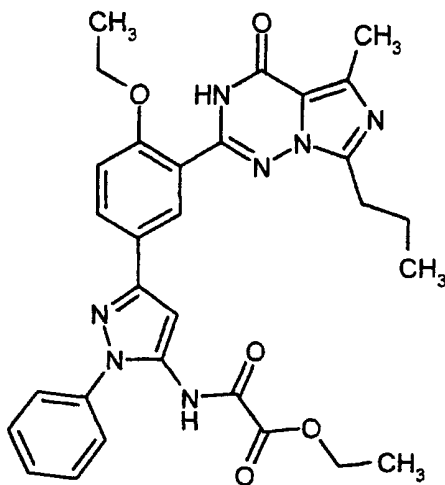
At room temperature, 23.1 mg (0.21 mmol) of methoxyacetyl chloride were added to a solution of 100 mg (0.21 mmol) of the aminopyrazole example 153 in 2 ml of pyridine, and the mixture was stirred for 1 h. The pyridine was condensed off under high vacuum, 0.5 ml of sat. NaHCO₃ solution was added to the residue and the resulting precipitate was dissolved using ethyl acetate. The mixture was filtered through 500 mg of Extrelut / 500 mg of SiO₂ (mobile phase: ethyl acetate), and the crude product was recrystallized from ethyl acetate / ether. This gave 14.8 mg (12.8%) of the desired product. A further 55 mg (47.7%) were obtained by recrystallization of the product which precipitated on the cartridge during filtration.

15

MS (ESI): m/z (%) = 542 [M + H] (100)

¹H-NMR (200 MHz, D₆-DMSO): δ = 0.94 (t, 3H, CH₃), 1.33 (t, 3H, CH₃), 1.74 (m, 2H, CH₂), 2.86 (t, 2H, CH₂), 3.32 (s, 3H, OCH₃), 3.98 (s, 2H, CH₂), 4.18 (g, 2H, CH₂O), 6.91 (s, 1H), 7.25 (d, 1H), 7.35 - 7.63 (m, 5H), 8.00 (m, 2H), 9.93 (bs, 1H, NH), 11.62 (bs, 1H, NH).

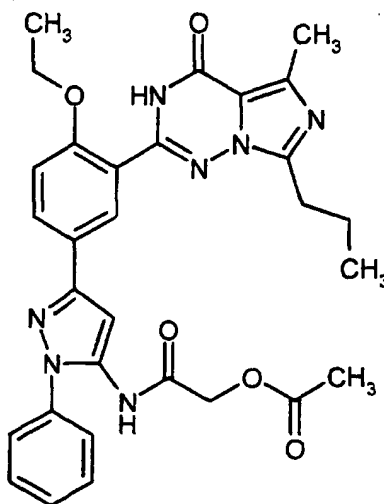
20

Example 158

Analogously to example 157, 25 mg (0.053 mmol) of the aminopyrrazole example 153 were reacted in 0.5 ml of pyridine with 7.3 mg (0.053 mmol) of ethyl oxalyl chloride at room temperature for 4 h. Chromatographic purification (gradient: $\text{CH}_2\text{Cl}_2 + \text{CH}_2\text{Cl}_2 : \text{MeOH} = 50:1$) gave 21.8 mg (71.9%) of the desired product.

MS (ESI): m/z (%) = 570 [$M + H$] (100)

^1H -NMR (200 MHz, CDCl_3): δ = 1.05 (t, 3H, CH_3), 1.43 (t, 3H, CH_3), 1.58 (t, 3H, CH_3), 1.90 (m, 2H, CH_2), 2.65 (s, 3H, CH_3), 3.04 (t, 2H, CH_2), 4.30 (g, 2H, CH_2O), 4.42 (g, 2H, CH_2O), 7.11 (d, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.45 - 7.65 (m, 5H), 8.05 (dd, 1H), 8.60 (d, 1H), 9.24 (bs, 1H, NH), 9.79 (bs, 1H, NH).

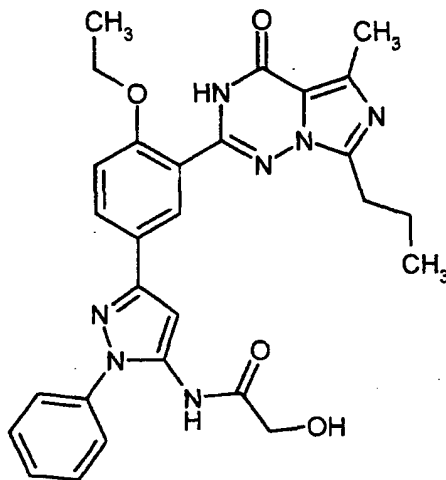
Example 159

Analogously to example 157, 200 mg (0.43 mmol) of the aminopyrazole example 153 in 4 ml of pyridine were reacted with 58.1 mg (0.43 mmol) of 2-acetoxyacetyl chloride. The crude product was triturated with ether, giving 158 mg (65.1%) of the desired product.

MS (ESI): m/z (%) = 570 [$M + H$] (100)

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, $\text{D}_6\text{-DMSO}$): δ = 0.93 (t, 3H, CH_3), 1.33 (t, 3H, CH_3), 1.74 (m, 2H, CH_2), 2.11 (s, 3H, CH_3), 2.53 (s, 3H, CH_3), 2.85 (t, 2H, CH_2), 4.17 (g, 2H, CH_2), 4.65 (s, 2H, CH_2), 6.92 (s, 1H), 7.25 (d, 1H), 7.35 - 7.60 (m, 5H), 7.99 (m, 2H), 10.25 (bs, 1H, NH), 11.63 (bs, 1H, NH).

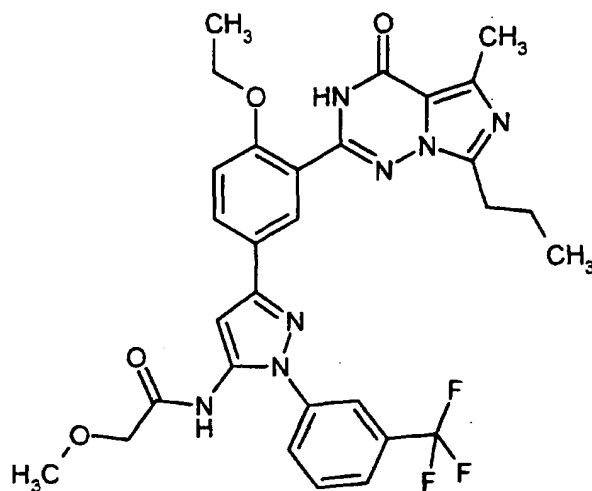
- 203 -

Example 160

7.9 mg (0.19 mmol) of LiOH were added to a solution of 90 mg (0.16 mmol) of the amidopyrroazole example 159 in 2 ml of THF / H₂O (1:1), and the mixture was stirred at room temperature for 30 min. The mixture was diluted with 1 ml of H₂O and filtered through 3 g of Extrelut (mobile phase: CH₂Cl₂). The crude product was recrystallized from CH₂Cl₂, giving 49 mg (58.8 %) of the desired product.

MS (ESI): m/z (%) = 528 [M + H] (100)

¹H-NMR (200 MHz, D₆-DMSO): δ = 0.93 (t, 3H, CH₃), 1.32 (m, 3H, CH₃), 1.75 (m, 2H, CH₂), 2.84 (t, 2H, CH₂), 3.95 (s, 2H, CH₂), 4.15 (q, 2H, CH₂), 6.91 (s, 1H), 7.22 (d, 1H), 7.33 - 7.68 (m, 5H), 7.98 (m, 2H).

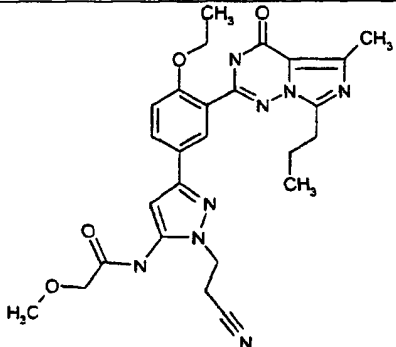
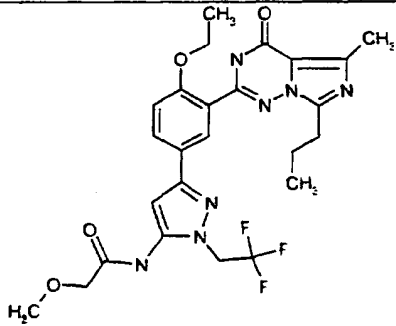
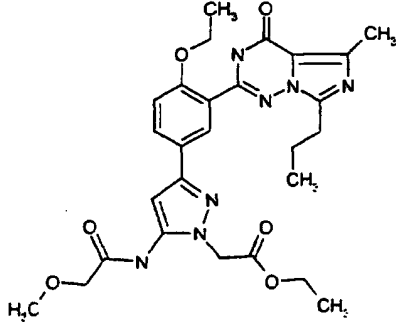
Example 161

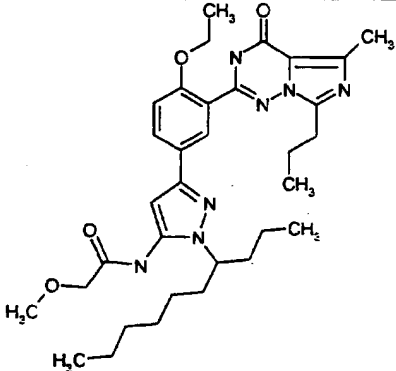
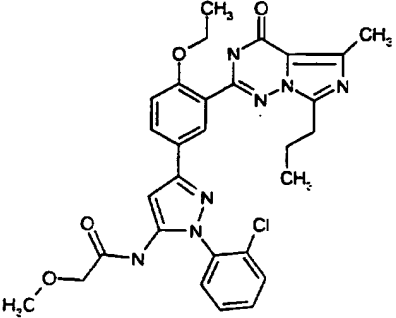
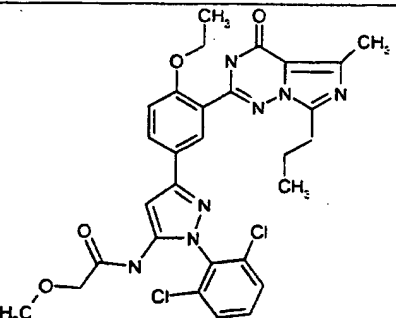
Analogously to example 156, 25 mg (0.068 mmol) of the nitrile example 151 were stirred with 14.3 mg (0.081 mmol) of 3-trifluorophenylhydrazine and 0.27 ml (0.135 mmol) of a 0.5 M solution of trifluoroacetic acid in 1,2-dichloroethane at room temperature for 20 h. 0.5 ml of sat. NaHCO₃ solution was added and the mixture was filtered through 0.5 g of Extrelut / 0.5g of SiO₂ (mobile phase: ethyl acetate), and the crude product was then dissolved in 0.5 ml of pyridine, and 157 µl (0.018 mmol) of 2-methoxyacetyl chloride were added. After 3 h at room temperature, another 1 ml of sat. NaHCO₃ was added, the mixture was filtered through 1 g of Extrelut (mobile phase: CH₂Cl₂) and the filtrate was concentrated under reduced pressure. Purification by thin-layer chromatography (CH₂Cl₂: MeOH = 20:1) gave 4.5 mg (40.1%) of the desired product (90% pure according to HPLC).

MS (ESI): m/z (%) = 610 [M+H] (100)

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 1.05 (t, 3H, CH₃); 1.57 (t, 3H, CH₃); 1.90 (m, 2H, CH₂); 2.67 (s, 3H, CH₃); 3.07 (t, 2H, CH₂); 3.47 (s, 3H, OCH₃); 4.06 (s, 2H, CH₂); 4.32 (g, 2H, CH₂); 7.05 - 7.13 (m, 2H); 7.61 - 7.87 (m, 4H); 8.03 (dd, 1H); 8.59 (d, 1H); 8.68 (bs, 1H, NH); 9.88 (bs, 1H, NH).

The compounds of the table below were prepared in a parallel synthesis analogously to example 161 from the nitrile example 151, the appropriate hydrazine and 2-methoxyacetyl chloride.

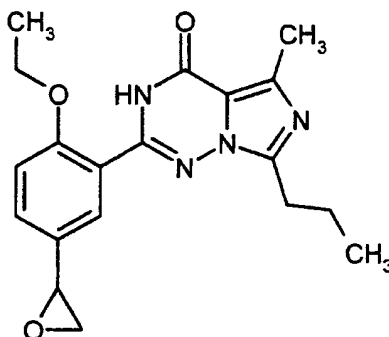
Ex. No.	Structure	MW [g/mol]	HPLC area % at 210 nm	Mz + H
162		518.58	81	519.5802
163		547.54	72	548.5416
164		551.61	87	552.6074

Ex. No.	Structure	MW [g/mol]	HPLC area % at 210 nm	Mz + H
165		605.79	67	606.787
166		576.06	62	577.06
167		610.50	76	611.505

Example 168

2-(2-Ethoxy-5-(2-oxiranyl)phenyl)-5-methyl-7-n-propyl-3H-imidazo[5,1-f][1,2,4]-triazin-4-one

- 207 -



57 mg (1.5 mmol) of NaBH₄ (evolution of gas) and 1 ml of 2 N NaOH were added to a suspension, cooled to -20°C, of 500 mg (1.12 mmol) of the phenacyl bromide example 57A in 2 ml of THF. The frozen solution was warmed to 0°C and stirred for 30 min. Addition of 10% strength acetic acid (strong evolution of gas) and two extractions with ethyl acetate gave, after drying of the extracts over MgSO₄ and concentration under reduced pressure, the crude product, which was purified chromatographically (gradient: CH₂Cl₂ : MeOH from 100% to 100:1 + 50:1 + 30:1).

The product fraction was concentrated and then triturated with ether, giving 221.7 mg (54.2 %) of the epoxide.

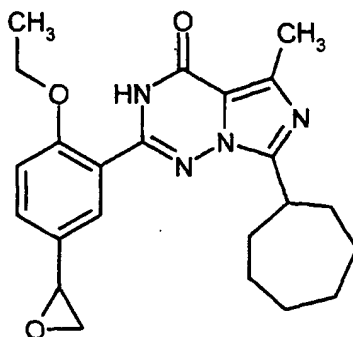
MS (DCI, NH₃): m/z (%) = 355 [M + H] (57)

¹H-NMR (300 MHz, D₃COD): δ = 0.98 (t, 3H, CH₃), 1.44 (t, 3H, CH₃), 1.83 (m, 2H, CH₂), 2.57 (s, 3H, CH₃), 3.98 (t, 2H, CH₂), 3.55 - 3.75 (m, 2H), 4.19 (g, 2H, CH₂), 4.87 (m, 1H), 7.17 (d, 1H), 7.58 (dd, 1H), 7.78 (d, 1H).

Example 169

2-(2-Ethoxy-5-(2-oxiranyl)phenyl)-5-methyl-7-cycloheptyl-3H-imidazo[5,1-f][1,2,4]-triazin-4-one

- 208 -



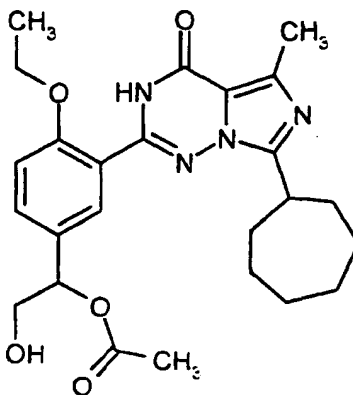
20.2 mg (0.53 mmol) of NaBH₄ (evolution of gas) and 2 ml of N NaOH solution were added to a suspension, cooled to -20°C, of 200 mg (0.41 mmol) of the phenacyl bromide example 60A in 0.8 ml of EtOH / 0.8 ml of THF. The mixture was allowed to warm to 0°C and, after 30 min, a 10% strength solution of glacial acetic acid was added (strong evolution of gas), the mixture was extracted with ethyl acetate and the extract was dried over MgSO₄. The mixture was concentrated and the residue was purified chromatographically (gradient: CH₂Cl₂ : MeOH = 50:1). This gave 29 mg (17.3%) of the desired product and 104 mg (54%) of the ring-opening product example 170.

MS (DCI, NH₃): m/z (%) = 409 [M + H] (53)

¹H-NMR (400 MHz, D₃COD): δ = 1.43 (t, 3H, CH₃), 1.55 - 2.05 (m, 12H, 6 x CH₂), 2.57 (s, 3H, CH₃), 3.45 (m, 1H, CH), 3.71 (2 x dd, 2H), 7.17 (d, 1H), 7.57 (dd, 1H), 7.78 (d, 1H).

Example 170

Ring-opening product:

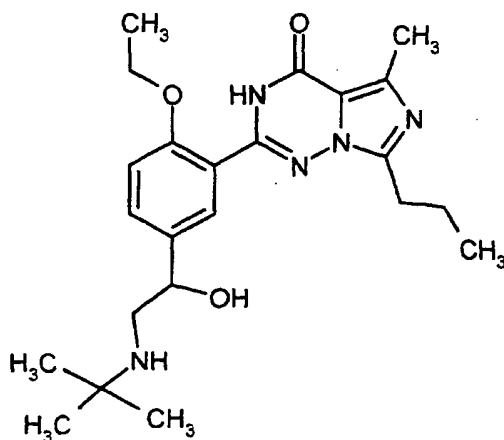


MS (DCI, NH₃): m/z (%) = 469 [M + H] (100)

¹H-NMR (400 MHz, D₃COD): δ = 1.43 (t, 3H, CH₃), 1.55 - 2.05 (m, 12H, 6 x CH₂), 2.57 (s, 3H, CH₃), 3.45 (m, 1H, CH), 3.74 (dd, 1H), 3.83 (dd, 1H), 4.19 (g, 2H, CH₂O), 5.78 (dd, 1H, CH), 7.16 (d, 1H), 7.52 (dd, 1H), 7.71 (d, 1H).

5

Example 171

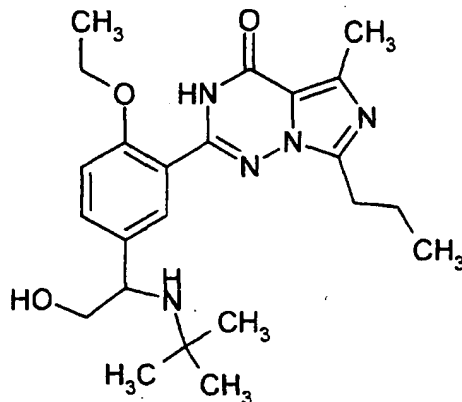


0.6 ml (5.6 mmol) of tert-butylamine was added to a suspension of 100 mg (0.282 mmol) of the epoxide example 168 in 2.5 ml of isopropanol, and the mixture was heated under reflux for 30 h. The reaction mixture was concentrated and purified by flash chromatography (gradient: CH₂Cl₂ + CH₂Cl₂ / MeOH = 10:1). This gave 105 mg of a mixture of two regioisomers which were separated by preparative HPLC.

42 mg (35%) as second fraction

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 1.02 (t, 3H, CH₃), 1.12 (s, 9H, C(CH₃)₃), 1.54 (t, 3H, CH₃), 1.88 (m, 2H, CH₂), 2.59 (dd, 1H), 2.64 (s, 3H, CH₃), 2.93 (dd, 1H), 3.01 (t, 2H, CH₂), 4.25 (g, 2H, CH₂), 4.61 (dd, 1H), 7.02 (d, 1H), 8.11 (d, 1H).

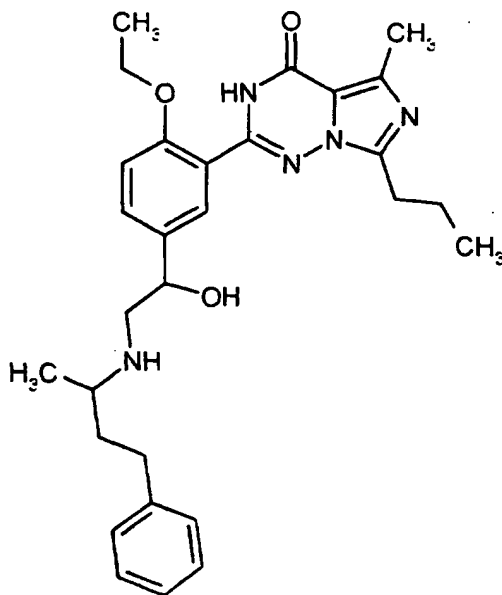
15

Example 172

In the reaction example 171, as first fraction, 9 mg (7.5%) of the regioisomer are
5 obtained as by-product.

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): δ = 1.03 (t, 3H, CH_3), 1.07 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1.57 (t, 3H, CH_3), 1.89 (m, 2H, CH_2), 2.63 (s, 3H, CH_3), 3.03 (t, 2H, CH_2), 3.32 (dd, 1H), 3.61 (dd, 1H), 4.36 (dd, 1H), 4.25 (q, 2H, CH_2), 7.01 (d, 1H), 7.44 (dd, 1H), 8.08 (d, 1H).

10

Example 173

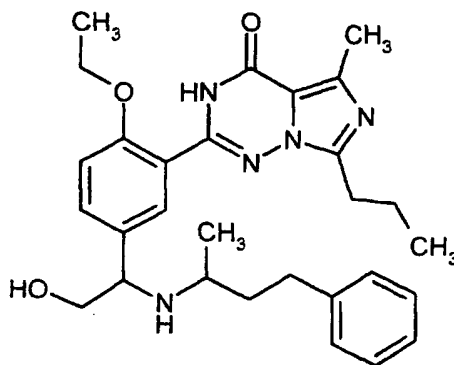
Analogously to example 171, 100 mg (0.28 mmol) of the epoxide example 168 were heated under reflux with 0.91 ml (5.6 mmol) of 1-phenyl-3-butylamine in 2.5 ml of isopropanol for 24 h. After concentration under reduced pressure, the two regioisomers were separated by preparative chromatography.

5 This gives 51.8 mg (36.5%) as second fraction

MS (ESI): m/z (%) = 504 [M+ H] (100)

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): δ = 1.02 (t, 3H, CH_3), 1.15 (d, 3H, CH_3), 1.56 (t, 3H, CH_3), 1.62 - 1.95 (m, 4H, 2 x CH_2), 2.64 (s, 3H, CH_3), 2.68 (m, 2H), 3.01 (m, 3H), 4.25 (g, 2H, CH_2), 4.64 (dd, 1H, CHO), 7.03 (d, 1H), 7.12 - 7.33 (m, 5H, phenyl),
 10 7.53 (dd, 1H), 8.09 (d, 1H)

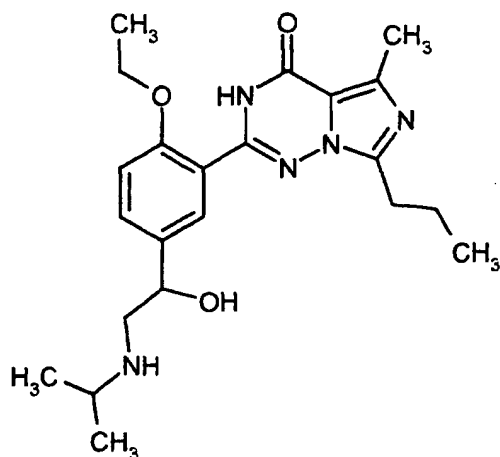
Example 174



15 In the reaction example 173, as first fraction, 21.4 mg (15.1%) of the regioisomer are obtained as a by-product.

MS (ESI): m/z (%) = 504 [M+ H] (100)

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): δ = 0.93 - 1.13 (m, 9H, 3 x CH_3), 1.57 (t, 3H, CH_3), 1.63 - 1.97 (m, 4H, 2 x CH_2), 2.65 (s, 3H, CH_3), 2.65 (m, 1H, CH), 2.99 (g, 2H, CH_3), 3.42 - 3.75 (m, 2H), 3.92 (m, 1H), 4.25 (g, 2H, CH_2), 7.01 (d, 1H), 7.05 - 7.44
 20 (m, 6H), 8.04 (dd, 1H), 9.90 (bs, 1H, NH)

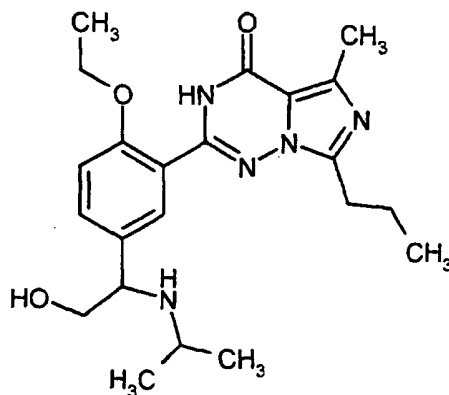
Example 175

Analogously to example 171, 100 mg (0.28 mmol) of the epoxide example 168 were
5 reacted with 0.48 ml (5.6 mmol) of isopropylamine. After chromatographic pre-
purification (gradient: CH₂Cl₂ + CH₂Cl₂ / MeOH = 10:1), 77.9 mg (67%) of the
regioisomer mixture were separated by preparative HPLC.

10 mg (8.6%) are obtained as second fraction.

MS (ESI): m/z (%) = 4.14 [M+H] (65)

10 ¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 1.03 (t, 3H, CH₃), 1.09 (d, 6H, 2 x CH₃), 1.55 (t,
3H, CH₃), 1.88 (m, 2H, CH₂), 2.64 (s, 3H, CH₃), 2.66 (dd, 1H), 2.88 (m, 1H, CH),
2.95 (m, 3H, CH, CH₂), 4.25 (g, 2H, CH₂), 4.69 (dd, 1H), 7.03 (d, 1H), 7.52 (dd,
1H), 8.09 (d, 1H).

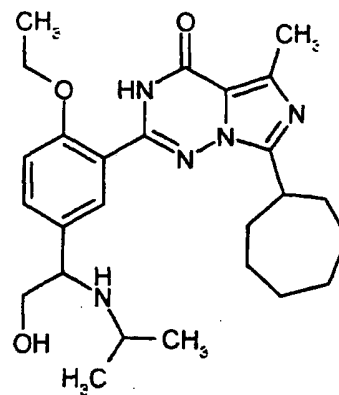
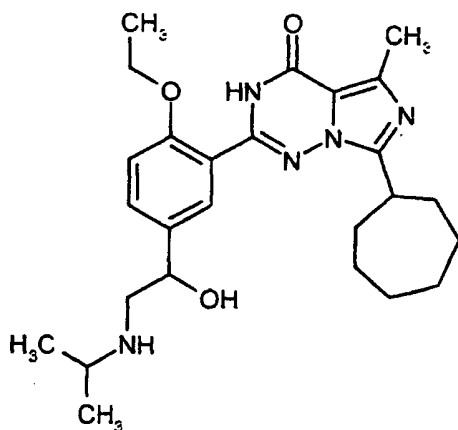
Example 176

In the reaction example 175, as first fraction, 20 mg (8.6%) of the regioisomer are obtained as a by-product.

5 MS (ESI): m/z (%) = 414 [$M + H$] (65)

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): δ = 1.04 (t, 3H, CH_3), 1.07 (2 x d, 6H, 2 x CH_3), 1.55 (t, 3H, CH_3), 1.88 (m, 2H, CH_2), 2.62 (s, 3H, CH_3), 2.75 (m, 1H, CH), 3.02 (t, 2H, CH_2), 3.49 (dd, 1H), 3.72 (dd, 1H), 3.94 (dd, 1H), 4.25 (g, 2H, CH_2), 7.03 (d, 1H), 7.43 (dd, 1H), 8.04 (d, 1H)

10

Example 177 and Example 178

15 A solution of 20 mg (0.05 mmol) of the epoxide example 169 and 589 mg (0.98 mmol) of isopropylamine in 0.5 ml of isopropanol was heated at 80°C for 20 h. The mixture was concentrated and the residue was then purified by preparative thin-

- 214 -

layer chromatography. This gave 15 mg (65.5%) of the desired product as a mixture of two regioisomers.

MS (DCI, NH₃): m/z (%) = 468 [M + H] (100)

Main regioisomer:

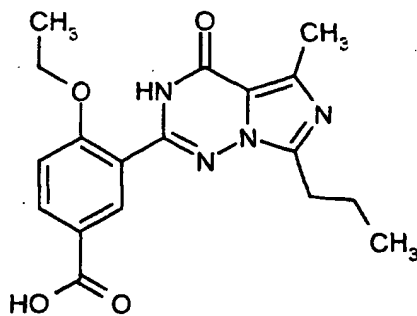
5 ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.25 (2 x d, 6H, 2 x CH₃), 1.55 (t, 3H, CH₃), 1.57 - 2.10 (m, 12H, 6 x CH₂), 2.64 (s, 3H, CH₃), 2.83 (dd, 1H), 3.08 (m, 2H), 3.43 (m, 1H, CH), 4.23 (g, 2H, CH₂O), 4.95 (dd, 1H, CH), 7.01 (d, 1H), 7.55 (dd, 1H), 8.10 (d, 1H).

2nd Regioisomer:

10 ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.12 (2d, 6H, 2 x CH₃), 1.53 (t, 3H, CH₃), 1.57 - 2.10 (m, 12H, 6 x CH₂), 3.43 (m, 1H, CH), 3.62 (dd, 1H), 3.75 (dd, 1H), 4.00 (dd, 1H), 4.23 (g, 2H, CH₂O), 7.03 (d, 1H), 7.50 (dd, 1H), 8.06 (d, 1H).

Example 179

15 2-(2-Ethoxy-5-carboxylphenyl)-5-methyl-7-n-propyl-3H-imidazo[5,1-f][1,2,4]-triazin-4-one



1.1 g (6.9 mmol) of bromine, dropwise, and then 1 g (2.3 mmol) of the phenacyl bromide example 57A, a little at a time, were added at 10°C to a solution of 1.8 g (46 mmol) of NaOH in 10 ml of H₂O. The mixture was allowed to slowly warm to room temperature and, after 2 h, diluted with water and extracted once with CH₂Cl₂. The aqueous phase was then acidified (pH 1) and extracted twice with CH₂Cl₂ and five times with ethyl acetate. The organic phase was dried over MgSO₄ and concentrated under reduced pressure, and the residue was purified chromatographically (gradient: CH₂Cl₂ + CH₂Cl₂ : MeOH = 20:1). The product

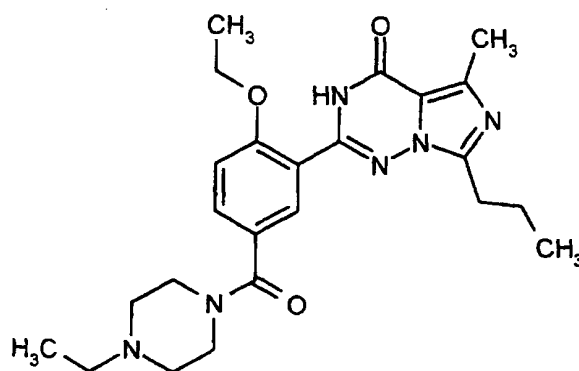
- 215 -

fraction was once more triturated with CH_2Cl_2 . This gave 146 mg (17.8 %) of the desired product.

MS (DCI, NH_3): m/z (%) = 357 [$M + H$] (100)

^1H -NMR (200 MHz, D_6 -DMSO): δ = 0.94 (t, 3H, CH_3), 1.35 (t, 3H, CH_3), 1.75 (m, 2H, CH_2), 2.84 (t, 2H, CH_2), 4.18 (g, 2H, CH_2), 7.25 (d, 1H), 7.99 (dd, 1H), 8.10 (d, 1H), 11.62 (bs, 1H, NH), 12.92 (bs, 1H, COOH).

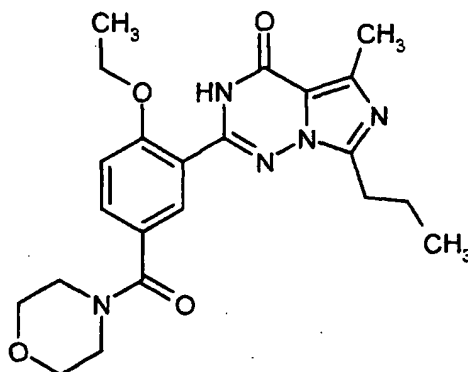
Example 180



5.1 mg (0.04 mmol) of N-ethylpiperazine, 18 mg (0.06 mmol) of o-(benzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyluronium tetrafluoroborate (TBTU) and 10.8 mg of N-ethyldiisopropylamine were added to a solution of 20 mg (0.06 mmol) of the carboxylic acid example 179 in 2 ml of DMF, and the mixture was stirred at room temperature for 1 h. The DMF was condensed off under high vacuum. 0.5 ml of water were added to the residue and the mixture was filtered through a two-phase cartridge (500 mg of Extrelut / 500 mg of SiO_2 , mobile phase: 1. ethyl acetate, 2. CH_2Cl_2 : MeOH = 10:1). The CH_2Cl_2 / MeOH phase was concentrated, and the residue was separated by preparative thin-layer chromatography. This gave 245 mg (96.5%) of the desired product.

MS (DCI, NH_3): m/z (%) = 453 [$M + H$] (100)

^1H -NMR (400 MHz, D_3COD): δ = 0.98 (t, 3H, CH_3), 1.13 (t, 3H, CH_3), 1.45 (t, 3H, CH_3), 1.82 (m, 2H), 2.48 (g, 2H, CH_2), 2.53 (bs, 4H, 2 x CH_2), 2.57 (s, 3H, CH_3), 2.95 (t, 2H, CH_2), 3.45 (m, 4H, 2 x CH_2), 4.25 (g, 2H, CH_2), 7.23 (d, 1H), 7.63 (dd, 1H), 7.78 (d, 1H).

Example 181

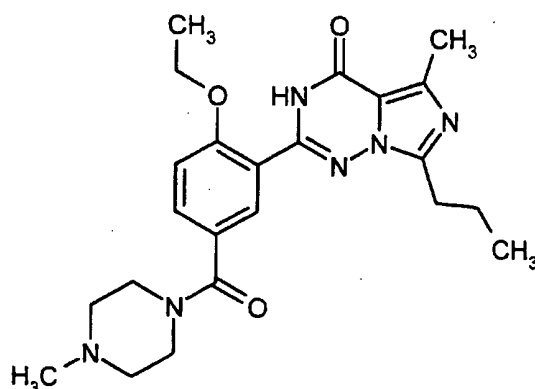
20 mg (0.06 mmol) of the carboxylic acid example 179 and 5.4 mg (0.06 mmol) of morpholine were added to a suspension, cooled to 0°C, of 77.8 mg (0.06 mmol) of polymer-bound N-(3-dimethylaminopropyl)-N-ethylcarbodiimide (EDC) in 3 ml of CHCl₃. The mixture was allowed to warm to room temperature overnight and then heated under reflux for 20 h. 1 ml of sat. NaHCO₃ solution was added and the mixture was filtered through 1 g of Extrelut (mobile phase: CH₂Cl₂). The concentrated residue was purified by preparative thin-layer chromatography (CH₂Cl₂ : MeOH = 20:1). This gave 3.5 mg (14.7 %) of the desired product.

MS (ESI): m/z (%) = 426 [M + H] (100)

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 1.03 (t, 3H, CH₃), 1.59 (t, 3H, CH₃), 1.87 (m, 2H, CH₂), 2.64 (s, 3H, CH₃), 2.99 (t, 2H, CH₂), 3.55 - 3.81 (m, 8H, 4 x CH₂), 4.31 (g, 2H, CH₂O), 7.10 (d, 1H), 7.62 (dd, 1H), 8.25 (d, 1H), 9.89 (bs, 1H, NH).

Example 182

- 217 -

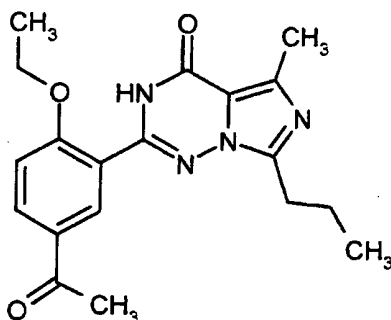


Analogously to example 181, 10 mg (0.03 mmol) of the carboxylic acid example 179
 were reacted with 3.1 mg (0.031 mmol) of N-methylpiperazine and 38.4 mg (0.038
 5 mmol) of polymer-bound EDC. Preparative thin-layer chromatography (CH_2Cl_2 :
 MeOH = 10:1) gave 4.2 mg (34.1%) of the desired product.

MS (ESI): m/z (%) = 439 [M + H] (38)

^1H -NMR (200 MHz, CDCl_3): δ = 1.02 (t, 3H, CH_3), 1.59 (t, 3H, CH_3), 1.85 (m, 2H,
 CH_2), 2.34 (s, 3H, CH_3), 2.48 (bs, 4H, 2 x CH_2), 2.63 (s, 3H, CH_3), 3.00 (t, 2H, CH_2),
 10 3.65 (bm, 4H, 2 x CH_2), 4.31 (g, 2H, CH_2), 7.09 (d, 1H), 7.60 (dd, 1H), 8.24 (d, 1H),
 9.83 (bs, 1H, NH).

Example 183



15 1.7 ml of a 0.1 M solution of SmI_2 (0.17 mmol) in THF were added to a solution of
 50 mg (0.12 mmol) of the phenacyl bromide example 57A, and the mixture was
 heated under reflux for 20 h. Two more times, in each case after 24 h, 1.7 ml of SmI_2
 solution were added. Cooling and filtration through 500 mg of silica gel gave 60 mg

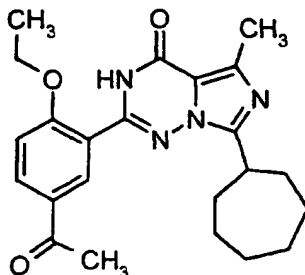
of crude product which was purified chromatographically (gradient: CH₂Cl₂ + CH₂Cl₂ / MeOH 100:1 + 50:1). This gave 27.6 mg (67.5%) of the desired product (81% according to LC-MS)

MS (ESI): m/z (%) = 355 [M + H] (100)

5 ¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 1.05 (t, 3H, CH₃), 1.59 (t, 3H, CH₃), 1.91 (m, 2H, CH₂), 2.63 (s, 3H, CH₃), 2.64 (s, 3H, CH₃), 3.02 (t, 2H, CH₂), 4.33 (g, 2H, CH₂), 7.11 (d, 1H) 8.12 (dd, 1H), 8.72 (d, 1H), 9.64 (bs, 1H, NH)

Example 184

10



Analogously to example 183, 50 mg (0.10 mmol) of the phenacyl bromide example 60A were heated under reflux with 5.1 ml (0.51 mmol) of a 0.1 M solution of SmI₂ in THF for 10 h. Purification by thin-layer chromatography (CH₂Cl₂ : MeOH = 20:1) gave 14.4 mg (34.4 %) of the desired product (94.1% according to HPLC).

15

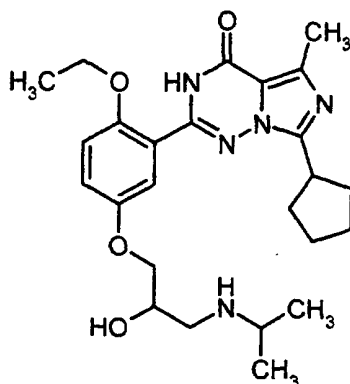
MS (ESI) m/z (%) = 409 [M + H] (100)

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃). δ = 1.59 (t, 3H, CH₃), 1.60 -2.10 (m, 12H, 6 x CH₂), 2.63 (s, 6H, 2 x CH₃), 3.43 (m, 1H, CH), 4.33 (g, 2H, CH₂), 7.11 (d, 1H), 8.12 (dd, 1H), 8.72 (d, 1H), 9.82 (bs, 1H, NH)

20

Example 185

- 219 -



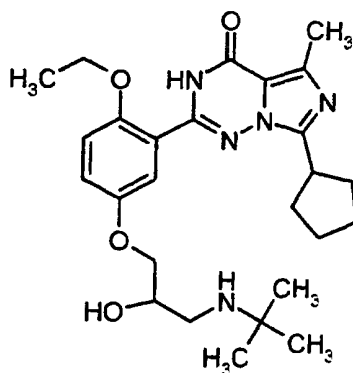
A suspension of 180 mg of the epoxide example 40A (0.44 mmol) in 3.5 ml of isopropanol is slowly added to a solution of 1.9 ml of isopropylamine (21.9 mmol) in 1.5 ml of isopropanol. Immediately, a clear yellow solution is formed. After stirring overnight, the precipitated solid is filtered off with suction, washed with a little isopropanol and with petroleum ether and dried under high vacuum.

Yield: 83.6 mg (39.9% of theory)

MS (DCI, NH_3): m/z (%) = 470 (M+H) (100)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{D}_4\text{-MeOD}$): δ = 1.11 (t, 6 H); 1.42 (t, 3 H); 1.70-1.78 (m, 2 H); 1.86-1.95 (m, 4 H); 2.10-2.18 (m, 2 H); 2.58 (s, 3 H); 2.69 (dd, 1 H); 2.85-2.90 (m, 2 H); 3.66 (qui, 1 H); 3.96-4.07 (m, 3 H); 4.14 (2 H); 7.09-7.17 (m, 2 H); 7.38 (d, 1 H).

Example 186



tert-Butylamine (2.6 ml, 25 mmol) is initially charged in 1.5 ml of isopropanol, and the mixture is cooled to 0°C. A suspension of 205 mg of the epoxide example 40A (0.5 mmol) and 3.5 ml of isopropanol is then added. With stirring, the mixture is

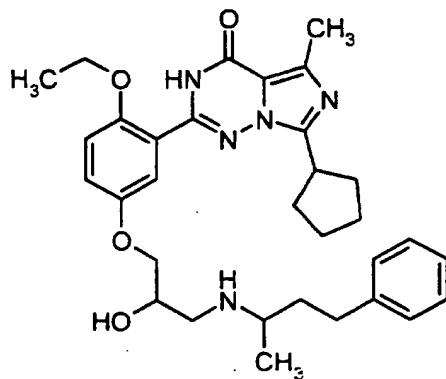
allowed to warm to room temperature and then stirred overnight. The mixture is concentrated using a rotary evaporator and the residue is purified by column chromatography using dichloromethane/methanol/ammonia solution 95:5:1.

Yield: 177 mg (73% of theory)

5 MS (ESI-pos): m/z (%) = 484 (M+H) (100), 428 (68), 325 (21)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{D}_4\text{-MeOD}$): δ = 1.15 (s, 9 H); 1.42 (t, 3 H); 1.68-1.78 (m, 2 H); 1.85-1.98 (m, 4 H); 2.07-2.16 (m, 2 H); 2.55 (s, 3 H); 2.68-2.81 (m, 2 H); 3.55 (qui, 1 H); 3.95-4.05 (m, 3 H); 4.14 (q, 2 H); 7.09-7.17 (2 H); 7.48 (d, 1 H).

10 **Example 187**



A suspension of 205 mg of the epoxide example 40A (0.5 mmol) in 3.5 ml of isopropanol is added to an ice-cooled solution of 1-methyl-3-phenylpropylamine (1.2 ml, 7.5 mmol) in 1.5 ml of isopropanol. With stirring, the mixture is allowed to warm to room temperature and then stirred overnight. Following concentration, the crude product is purified by column chromatography using dichloromethane/methanol/ammonia solution 97:3:1. The product fractions are concentrated using a rotary evaporator and the resulting residue is crystallized with ether. The product is filtered off with suction and dried under high vacuum.

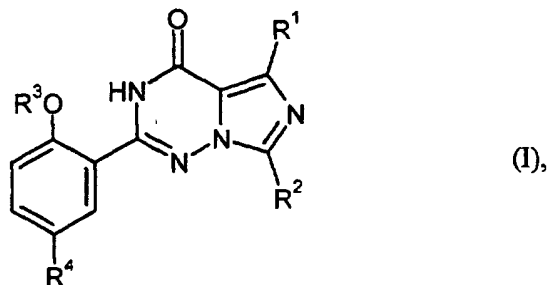
20 Yield: 192 mg (67.7% of theory)

MS (DCI, NH_3): m/z (%) = 560 (M+H) (100)

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, $\text{D}_4\text{-MeOD}$): δ = 1.15 (d, 3 H); 1.42 (t, 3 H); 1.55-2.20 (m, 10 H); 2.55-3.92 (m, 9 H); 3.65 (qui, 1 H); 3.98-4.20 (m, 5 H); 7.06-7.27 (m, 6 H); 7.38 (d, 1 H).

Patent Claims

1. An imidazotriazinone of the following general formula (I)



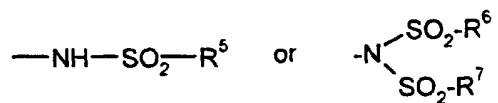
in which

R¹ represents (C₁-C₆)-alkyl,

R² represents (C₃-C₈)-cycloalkyl or (C₁-C₁₂)-alkyl,

R³ represents (C₁-C₆)-alkyl,

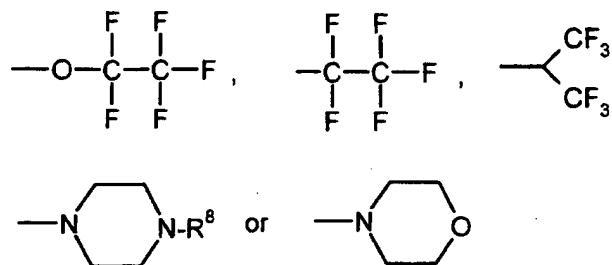
R⁴ represents a radical of the formulae



in which

R⁵, R⁶ and R⁷ are identical or different and represent vinyl or (C₁-C₆)-alkyl which is optionally substituted up to 3 times by identical or different substituents from the group consisting of trifluoromethyl, halogen, (C₁-C₆)-alkoxy or by radicals of the formulae

- 222 -



in which

5 R^8 represents hydrogen or $(\text{C}_1\text{---C}_4)\text{---alkyl}$,

or

10 R^5 , R^6 and/or R^7 represent $(\text{C}_6\text{---C}_{12})\text{---aryl}$ which is optionally substituted up to 3 times by identical or different substituents from the group consisting of halogen, trifluoromethyl, nitro, cyano, carboxyl, $(\text{C}_1\text{---C}_6)\text{---alkyl}$ and $(\text{C}_1\text{---C}_6)\text{---alkoxy}$

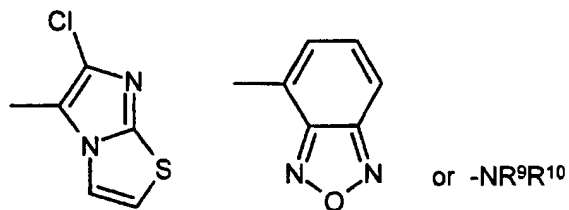
or

15 R^5 represents quinolyl or a 5- to 6-membered aromatic or saturated heterocycle having up to 3 heteroatoms from the group consisting of S, N and O, which heterocycle may optionally be substituted up to 3 times, in the case of an N function also via this N function, by
 20 identical or different substituents from the group consisting of halogen and $(\text{C}_1\text{---C}_6)\text{---alkyl}$

or

25 R^5 represents a radical of the formulae

- 223 -



in which

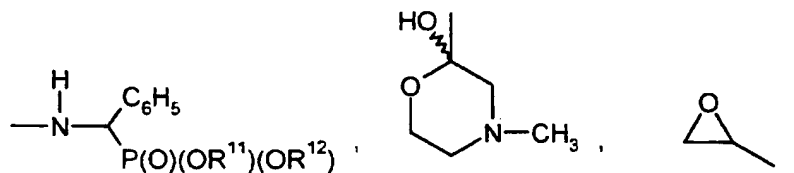
5

R⁹ and R¹⁰ are identical or different and represent hydrogen, (C₁-C₆)-alkyl or phenyl,

or

10

R⁴ represents carboxyl or represents a radical of the formulae



-CO-R¹³ or -O-R¹⁴,

15

in which

R¹¹ and R¹² are identical or different and represent hydrogen or (C₁-C₄)-alkyl,

20

R¹³ represents (C₁-C₆)-alkyl,

R¹⁴ represents (C₁-C₆)-alkyl which is optionally substituted up to 3 times by identical or different substituents from the group

- 224 -

consisting of hydroxyl, phenyl or by a radical of the formula
-NR¹⁵R¹⁶,

in which

5

R¹⁵ and R¹⁶ are identical or different and represent hydrogen, phenyl
or (C₁-C₄)-alkyl which for its part may be substituted by
phenyl,

or

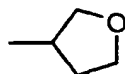
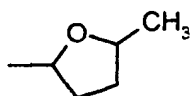
10

R⁴ represents a radical of the formula -NH-CO-NR¹⁷R¹⁸,

in which

15

R¹⁷ and R¹⁸ are identical or different and represent hydrogen or
(C₁-C₆)-alkyl which is optionally substituted by hydroxyl or by
a radical of the formulae



or -NR¹⁹R²⁰,

20

in which

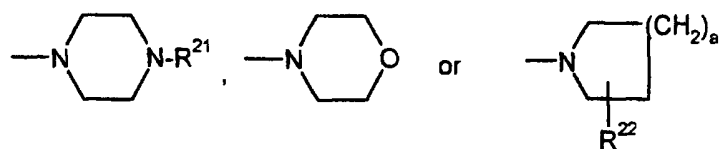
R¹⁹ and R²⁰ are identical or different and represent hydrogen, phenyl
or (C₁-C₆)-alkyl

25

or

R¹⁷ and R¹⁸ together with the nitrogen atom to which they are
attached form a heterocyclic ring of the formulae

- 225 -



in which

5 R^{21} represents hydrogen or (C_1-C_6) -alkyl,

a represents either 1 or 2,

10 R^{22} represents hydroxyl or (C_1-C_6) -alkyl which is optionally substituted by hydroxyl,

or

15 R^{17} and/or R^{18} represent (C_6-C_{12}) -aryl which is optionally substituted by halogen, trifluoroethyl or by $-SCF_3$

or

20 R^{17} represents hydrogen and

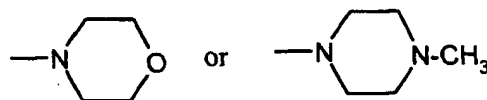
R^{18} represents a radical of the formula $-SO_2-R^{23}$,

in which

25 R^{23} represents (C_1-C_6) -alkyl or (C_6-C_{12}) -aryl which is optionally substituted by halogen,

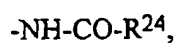
or represents a radical of the formulae

- 226 -



or

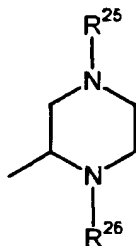
5 R⁴ represents a radical of the formula



in which

10

R²⁴ represents a radical of the formula



15

in which

R²⁵ and R²⁶ are identical or different and represent hydrogen,
(C₁-C₆)-alkyl or (C₁-C₆)-alkoxycarbonyl.

20

or

R²⁴ represents (C₁-C₆)-alkyl which is optionally substituted by (C₆-C₁₂)-
aryl which for its part may be substituted by hydroxyl or (C₁-C₆)-
alkoxy or

25

- 227 -

(C₁-C₆)-alkyl optionally substituted by a radical of the formula
-(SO₂)_b-R²⁷,

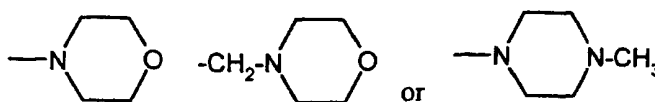
in which

5

b represents either 0 or 1 and

R²⁷ represents a radical of the formulae

10



or

15

R⁴ represents (C₁-C₁₂)-alkyl which is optionally substituted up to 3 times
by identical or different radicals from the group consisting of
hydroxyl, azide, phenyl or by radicals of the formulae -NR²⁸R²⁹,
-O-CO-R³⁰ or -P(O){O-[(C₁-C₆)-alkyl]}₂.

in which

20

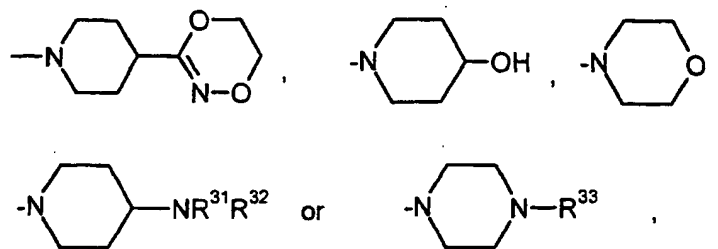
R²⁸ and R²⁹ are identical or different and represent hydrogen, phenyl
or (C₁-C₆)-alkyl which is optionally substituted by hydroxyl,
(C₁-C₆)-alkoxy or phenyl.

25

or

R²⁸ and R²⁹ together with the nitrogen atom to which they are
attached form a heterocyclic ring of the formulae

- 228 -



in which

5 R^{31} and R^{32} are identical or different and represent hydrogen or $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-alkyl}$

10 R^{33} represents $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-alkyl}$, benzyl, $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-alkoxycarbonyl}$, $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-alkylcarbonyl}$, carboxyl, pyridyl, pyrimidyl or phenyl which is optionally substituted by $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-alkoxy}$,

and

15 R^{30} represents $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-alkyl}$,

or

20 $(\text{C}_1\text{-C}_{12})\text{-alkyl}$ optionally substituted by triazolyl which for its part may be substituted up to 2 times by identical or different substituents from the group consisting of halogen, phenyl, tetrahydrofuranyl, tetrahydropyranyl, $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-alkoxycarbonyl}$, aminocarbonyl or by $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-alkyl}$, where the latter may optionally be substituted by hydroxyl, $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-alkoxy}$ or by a radical of the formulae $\text{NR}^{34}\text{R}^{35}$ or $-\text{O-CO-R}^{36}$,

25

in which

- 229 -

R^{34} and R^{35} are identical or different and represent hydrogen or (C₁-C₆)-alkyl,

R^{36} represents (C₁-C₆)-alkyl,

5

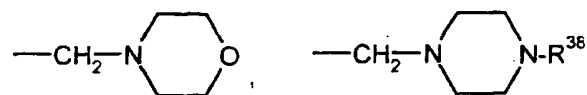
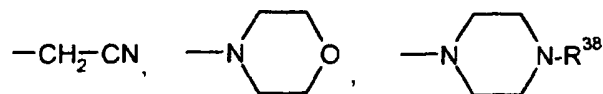
or

R^4 represents a radical of the formula $-\text{CO}-R^{37}$,

10

in which

R^{37} represents a radical of the formulae



15

$-(\text{CH}_2)_c-\text{NR}^{39}\text{R}^{40}$ or $-\text{CH}_2-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^{41})(\text{OR}^{42})$,

in which

20

R^{38} represents hydrogen or (C₁-C₆)-alkyl,

c represents either 0 or 1,

R^{39} and R^{40} are identical or different and represent hydrogen or (C₁-C₆)-alkyl which is optionally substituted by hydroxyl,

25

- 230 -

R⁴¹ and R⁴² are identical or different and represent (C₁-C₆)-alkyl,

or

5 R⁴ represents a 5-membered heterocycle having up to 3 heteroatoms from
the group consisting of S, N and O, which heterocycle is optionally
substituted altogether up to 3 times, in the case of an N function also
via this N function, by identical or different substituents from the
group consisting of halogen, trifluoromethyl or by phenyl which for its
10 part may be mono- or polysubstituted by halogen or trifluoromethyl].

and/or is optionally substituted by (C₃-C₆)-cycloalkyl, pyrrol or by (C₁-C₁₂)-alkyl which for its part may be substituted by cyano, trifluoromethyl, (C₁-C₆)-alkoxycarbonyl, (C₁-C₆)-alkoxy, amino or by phenyl or nitro-substituted phenyl.

and/or may optionally be substituted by $-NR^{43}R^{44}$, $-NH-CO-CO-R^{45}$,

$$-\text{NH}-\text{CO}-\text{R}^{46}, -\text{NH}-\text{CO}-\text{CH}_2-\text{R}^{47}, -\text{CO}-\text{R}^{48} \text{ or } \begin{array}{c} \text{NH} \\ \diagup \\ -\text{N} \\ \diagdown \\ \text{H} \quad \text{NH}_2 \end{array}$$

20 in which

R⁴³ and R⁴⁴ are identical or different and represent hydrogen, benzyl, (C₁-C₆)-alkyl or phenyl which is optionally substituted by halogen or trifluoromethyl.

25

R⁴⁵ represents (C₁-C₆)-alkoxy.

R⁴⁶ represents (C₁-C₆)-alkyl or phenyl,

- 231 -

R⁴⁷ represents hydroxyl, (C₁-C₆)-alkoxy or a radical of the formula
-O-CO-R⁴⁹,

in which

R⁴⁹ represents (C₁-C₄)-alkyl

R⁴⁸ represents a radical of the formula -CH₂-CN or phenyl which is
optionally substituted by halogen, trifluoromethyl or (C₁-C₆)-alkoxy,

and its tautomers and its pharmaceutically acceptable salts, hydrates and
prodrugs.

2. An imidazotriazinone of the general formula (I) as claimed in claim 1,

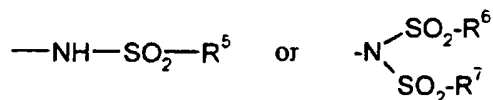
where

R¹ represents (C₁-C₄)-alkyl,

R² represents cyclopentyl, cycloheptyl or (C₁-C₁₀)-alkyl,

R³ represents (C₁-C₄)-alkyl,

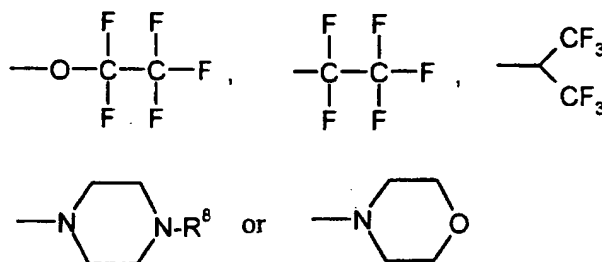
R⁴ represents a radical of the formulae



in which

- 232 -

R⁵, R⁶ and R⁷ are identical or different and represent vinyl or (C₁-C₄)-alkyl which is optionally substituted up to 3 times by identical or different substituents from the group consisting of trifluoromethyl, chlorine, (C₁-C₄)-alkoxy or by radicals of the formulae



in which

R⁸ represents hydrogen, methyl or ethyl,

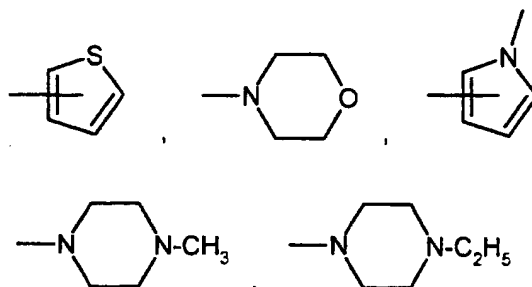
or

R⁵, R⁶ and/or R⁷ represent phenyl which is optionally substituted up to 3 times by identical or different substituents from the group consisting of halogen, trifluoromethyl, nitro, cyano, carboxyl, (C₁-C₄)-alkyl and (C₁-C₄)-alkoxy

or

R⁵ represents quinolyl or a radical of the formulae

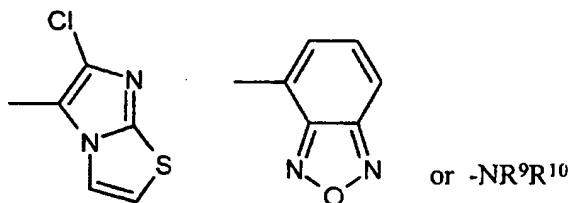
- 233 -



which may optionally be substituted up to 2 times by identical or
different substituents from the group consisting of chlorine and
(C₁-C₄)-alkyl

or

R⁵ represents a radical of the formulae



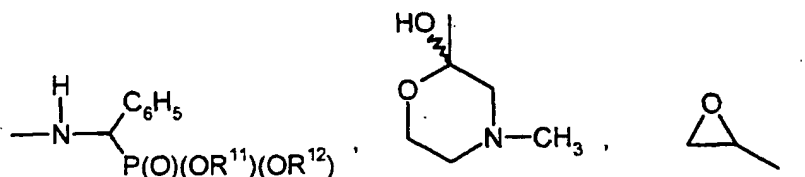
in which

R⁹ and R¹⁰ are identical or different and represent hydrogen, (C₁-C₆)-
alkyl or phenyl.

or

- 234 -

R⁴ represents carboxyl or represents a radical of the formulae



5 -CO-R¹³ or -O-R¹⁴,

in which

10 R¹¹ and R¹² are identical or different and represent hydrogen or (C₁-C₄)-alkyl,

R¹³ represents (C₁-C₄)-alkyl.

15 R¹⁴ represents (C₁-C₄)-alkyl which is optionally substituted up 3 times by identical or different substituents from the group consisting of hydroxyl, phenyl or by a radical of the formula -NR¹⁵R¹⁶,

in which

20 R¹⁵ and R¹⁶ are identical or different and represent hydrogen, phenyl or (C₁-C₄)-alkyl which for its part may be substituted by phenyl,

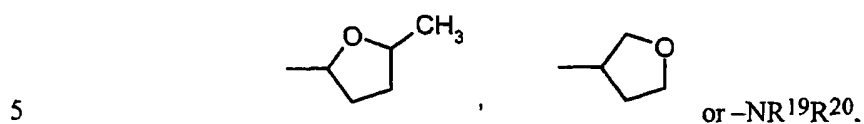
or

25 R⁴ represents a radical of the formula -NH-CO-NR¹⁷R¹⁸,

in which

- 235 -

R¹⁷ and R¹⁸ are identical or different and represent hydrogen or (C₁-C₄)-alkyl which is optionally substituted by hydroxyl or by a radical of the formulae

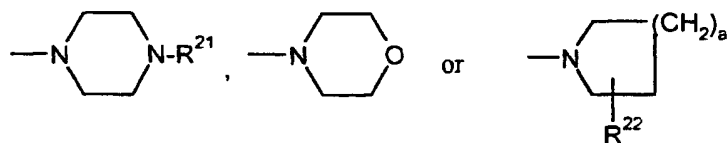


in which

10 R¹⁹ and R²⁰ are identical or different and represent hydrogen, phenyl or (C₁-C₄)-alkyl

or

15 R¹⁷ and R¹⁸ together with the nitrogen atom to which they are attached form a heterocyclic ring of the formulae



in which

20 R²¹ represents hydrogen or (C₁-C₄)-alkyl,

a represents either 1 or 2,

25 R²² represents hydroxyl or (C₁-C₄)-alkyl which is optionally substituted by hydroxyl,

or

- 236 -

R¹⁷ and/or R¹⁸ represent phenyl which is optionally substituted by chlorine, trifluoroethyl or by -SCF₃

or

5

R¹⁷ represents hydrogen and

R¹⁸ represents a radical of the formula -SO₂-R²³,

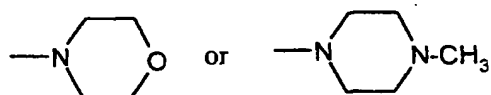
10

in which

R²³ represents (C₁-C₄)-alkyl or phenyl which is optionally substituted by halogen,

15

or represents a radical of the formulae



or

20

R⁴ represents a radical of the formula

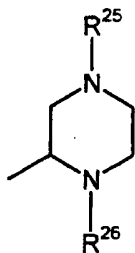
-NH-CO-R²⁴,

25

in which

R²⁴ represents a radical of the formula

- 237 -



in which

5 R^{25} and R^{26} are identical or different and represent hydrogen, (C_1-C_4) -alkyl or (C_1-C_4) -alkoxycarbonyl,

or

10 R^{24} represents (C_1-C_4) -alkyl which is optionally substituted by phenyl which for its part may be substituted by hydroxyl or (C_1-C_4) -alkoxy or

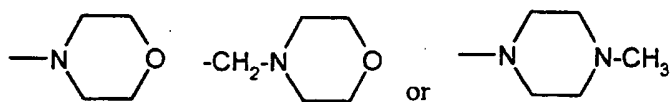
15 (C_1-C_4) -alkyl optionally substituted by a radical of the formula $-(SO_2)_b-R^{27}$,

in which

b represents either 0 or 1 and

20

R^{27} represents a radical of the formulae



25

or

- 238 -

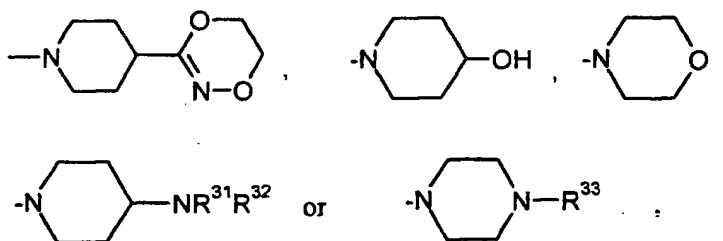
R⁴ represents (C₁-C₁₁)-alkyl which is optionally substituted up to 3 times by identical or different substituents from the group consisting of hydroxyl, azide, phenyl or by radicals of the formulae -NR²⁸R²⁹,
 5 -O-CO-R³⁰ or -P(O){O-[(C₁-C₆)-alkyl]}₂.

in which

R²⁸ and R²⁹ are identical or different and represent hydrogen, phenyl
 10 or (C₁-C₄)-alkyl which is optionally substituted by hydroxyl, (C₁-C₄)-alkoxy or phenyl,

or

R²⁸ and R²⁹ together with the nitrogen atom to which they are
 15 attached form a heterocyclic ring of the formulae



in which

R³¹ and R³² are identical or different and represent hydrogen or
 (C₁-C₄)-alkyl

R³³ represents (C₁-C₄)-alkyl, benzyl, (C₁-C₄)-alkoxycarbonyl,
 25 (C₁-C₄)-alkylcarbonyl, carboxyl, pyridyl, pyrimidyl or phenyl which is optionally substituted by (C₁-C₄)-alkoxy.

- 239 -

and

R³⁰ represents (C₁-C₆)-alkyl,

or

(C₁-C₁₁)-alkyl is optionally substituted by triazolyl which for its part may be substituted up to 2 times by identical or different substituents from the group consisting of halogen, phenyl, tetrahydrofuranyl, tetrahydropyranyl, (C₁-C₄)-alkoxycarbonyl, aminocarbonyl or by (C₁-C₄)-alkyl, where the latter may optionally be substituted by hydroxyl, (C₁-C₄)-alkoxy or by a radical of the formulae NR³⁴R³⁵ or -O-CO-R³⁶,

in which

R³⁴ and R³⁵ are identical or different and represent hydrogen or (C₁-C₄)-alkyl,

R³⁶ represents (C₁-C₄)-alkyl,

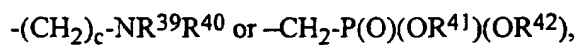
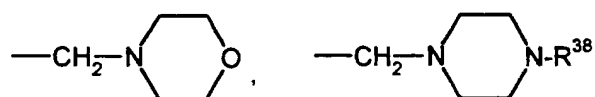
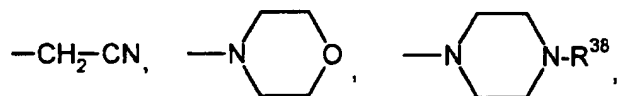
or

R⁴ represents a radical of the formula -CO-R³⁷,

in which

R³⁷ represents a radical of the formulae

- 240 -



5

in which

R^{38} represents hydrogen or $(\text{C}_1\text{-C}_4)\text{-alkyl}$,

c represents either 0 or 1,

10

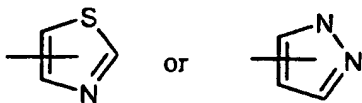
R^{39} and R^{40} are identical or different and represent hydrogen or $(\text{C}_1\text{-C}_4)\text{-alkyl}$ which is optionally substituted by hydroxyl,

R^{41} and R^{42} are identical or different and represent $(\text{C}_1\text{-C}_4)\text{-alkyl}$.

15

or

R^4 represents a radical of the formula



20

which is optionally substituted altogether up to 3 times, in the case of the pyrazole also via the N function, by identical or different substituents from

- 241 -

the group consisting of chlorine, trifluoromethyl or by phenyl which for its part may be mono- or polysubstituted by chlorine or trifluoromethyl,

and/or is optionally substituted by cyclopentyl, cyclohexyl, pyrrol or by (C₁-C₁₂)-alkyl which for its part may be substituted by cyano, trifluoromethyl, (C₁-C₄)-alkoxycarbonyl, (C₁-C₄)-alkoxy, amino or by phenyl or nitro-substituted phenyl,

and/or may optionally be substituted by -NR⁴³R⁴⁴, -NH-CO-CO-R⁴⁵,

-NH-CO-R⁴⁶, -NH-CO-CH₂-R⁴⁷, -CO-R⁴⁸ or $\begin{array}{c} \text{NH} \\ \diagup \\ \text{---N} \\ \diagdown \\ \text{H} \quad \text{NH}_2 \end{array}$,

in which

R⁴³ and R⁴⁴ are identical or different and represent hydrogen, benzyl, (C₁-C₄)-alkyl or phenyl which is optionally substituted by halogen or trifluoromethyl,

R⁴⁵ represents (C₁-C₅)-alkoxy,

R⁴⁶ represents (C₁-C₅)-alkyl or phenyl,

R⁴⁷ represents hydroxyl, (C₁-C₄)-alkoxy or a radical of the formula -O-CO-R⁴⁹,

in which

R⁴⁹ represents (C₁-C₃)-alkyl

R⁴⁸ represents a radical of the formula -CH₂-CN or phenyl which is optionally substituted by chlorine, trifluoromethyl or (C₁-C₄)-alkoxy.

- 242 -

and its tautomers and its pharmaceutically acceptable salts, hydrates and prodrugs.

- 5 3. An imidazotriazinone of the general formula (I) as claimed in claim 1 or 2,

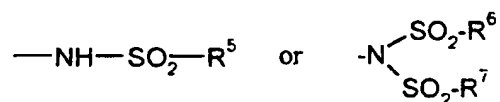
where

10 R^1 represents (C_1-C_4) -alkyl,

R^2 represents cyclopentyl, cyclohexyl, cycloheptyl or (C_1-C_{10}) -alkyl,

R^3 represents (C_1-C_4) -alkyl,

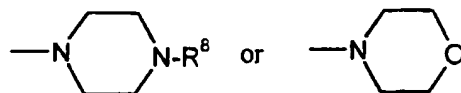
15 R^4 represents a radical of the formulae



in which

20

R^5 , R^6 and R^7 are identical or different and represent vinyl or (C_1-C_4) -alkyl which is optionally substituted up to 3 times by identical or different, substituents from the group consisting of trifluoromethyl, chlorine, (C_1-C_4) -alkoxy or by radicals of the formulae



25

in which

- 243 -

R^8 represents hydrogen, methyl or ethyl,

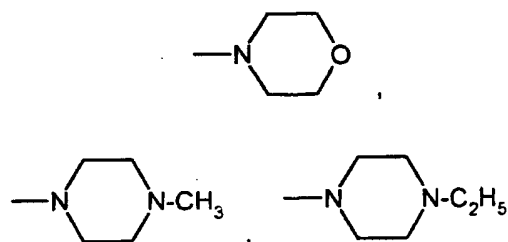
or

5 R^5 , R^6 and/or R^7 represent phenyl which is optionally substituted up to 3 times by identical or different substituents from the group consisting of halogen, cyano, (C_1-C_4) -alkyl and (C_1-C_4) -alkoxy

or

10

R^5 represents a radical of the formulae



15

which may optionally be substituted up to 2 times by identical or different substituents from the group consisting of chlorine and (C_1-C_4) -alkyl

or

20

R^5 represents a radical of the formula $-NR^9R^{10}$,

in which

25

R^9 and R^{10} are identical or different and represent hydrogen, (C_1-C_4) -alkyl or phenyl.

- 244 -

or

R^4 represents carboxyl or represents a radical of the formulae



-CO- R^{13} or -O- R^{14} ,

in which

R^{13} represents (C₁-C₄)-alkyl,

R^{14} represents (C₁-C₄)-alkyl which is optionally substituted up to 3 times by identical or different substituents from the group consisting of hydroxyl or by a radical of the formula -NR¹⁵R¹⁶,

in which

R^{15} and R^{16} are identical or different and represent hydrogen or (C₁-C₄)-alkyl which for its part may be substituted by phenyl;

or

R^4 represents a radical of the formula -NH-CO-NR¹⁷R¹⁸,

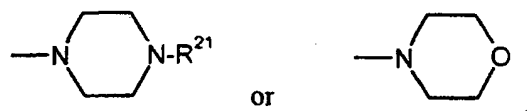
in which

R^{17} and R^{18} are identical or different and represent hydrogen or (C₁-C₄)-alkyl which is optionally substituted by hydroxyl,

or

- 245 -

R¹⁷ and R¹⁸ together with the nitrogen atom to which they are attached form a heterocyclic ring of the formulae



in which

R²¹ represents hydrogen or (C₁-C₄)-alkyl,

or

R¹⁷ and/or R¹⁸ represent phenyl which is optionally substituted by chlorine, trifluoroethyl or by -SCF₃

or

R¹⁷ represents hydrogen and

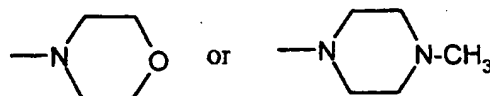
R¹⁸ represents a radical of the formula -SO₂-R²³,

in which

R²³ represents (C₁-C₄)-alkyl or phenyl which is optionally substituted by halogen,

or represents a radical of the formulae

- 246 -



or

5 R^4 represents a radical of the formula



in which

10

R^{24} represents (C₁-C₄)-alkyl which is optionally substituted by
phenyl which for its part may be substituted by hydroxyl or
(C₁-C₄)-alkoxy or

15

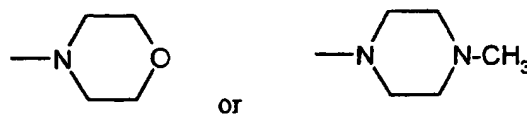
(C₁-C₄)-alkyl is optionally substituted by a radical of the formula
 $-(\text{SO}_2)_b-R^{27},$

in which

20

b represents either 0 or 1 and

R^{27} represents a radical of the formulae



25

or

- 247 -

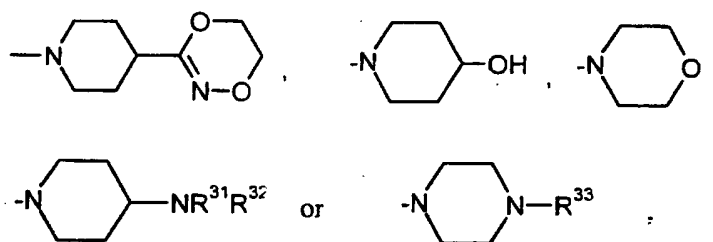
R⁴ represents (C₁-C₆)-alkyl which is optionally substituted up to 3 times by identical or different substituents from the group consisting of hydroxyl, phenyl or by radicals of the formulae -NR²⁸R²⁹ or -O-CO-R³⁰,

in which

R²⁸ and R²⁹ are identical or different and represent hydrogen, phenyl or (C₁-C₄)-alkyl which is optionally substituted by hydroxyl, (C₁-C₄)-alkoxy or phenyl,

or

R²⁸ and R²⁹ together with the nitrogen atom to which they are attached form a heterocyclic ring of the formulae



in which

R³¹ and R³² are identical or different and represent hydrogen or (C₁-C₄)-alkyl

R³³ represents (C₁-C₄)-alkyl, benzyl, (C₁-C₄)-alkoxycarbonyl, (C₁-C₄)-alkylcarbonyl, carboxyl, pyridyl, pyrimidyl or phenyl which is optionally substituted by (C₁-C₄)-alkoxy.

- 248 -

and

R³⁰ represents (C₁-C₆)-alkyl,

5

or

10

(C₁-C₆)-alkyl is optionally substituted by triazolyl which for its part may optionally be substituted up to 2 times by identical or different substituents from the group consisting of (C₁-C₄)-alkyl, where the latter may optionally be substituted by hydroxyl or (C₁-C₄)-alkoxy,

in which

or

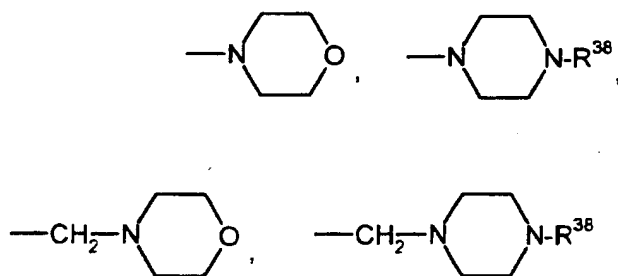
15

R⁴ represents a radical of the formula -CO-R³⁷,

in which

20

R³⁷ represents a radical of the formulae



25

or -(CH₂)_c-NR³⁹R⁴⁰,

in which

- 249 -

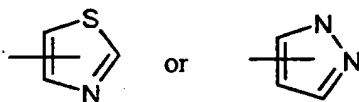
R³⁸ represents hydrogen or (C₁-C₄)-alkyl,

c represents either 0 or 1,

R³⁹ and R⁴⁰ are identical or different and represent hydrogen or (C₁-C₄)-alkyl which is optionally substituted by hydroxyl,

or

R⁴ represents a radical of the formula



which is optionally substituted altogether up to 3 times, in the case of the pyrazole also via the N function, by identical or different substituents from the group consisting of trifluoromethyl or by phenyl which for its part may be mono- or polysubstituted by chlorine or trifluoromethyl,

and/or is optionally substituted by cyclopentyl, cyclohexyl or by (C₁-C₆)-alkyl which for its part may be substituted by (C₁-C₄)-alkoxy, amino or by phenyl,

and/or may optionally be substituted by -NR⁴³R⁴⁴, -NH-CO-R⁴⁶, -NH-CO-CH₂-R⁴⁷ or -CO-R⁴⁸,

in which

R⁴³ and R⁴⁴ are identical or different and represent hydrogen, benzyl, (C₁-C₄)-alkyl or phenyl which is optionally substituted by halogen or trifluoromethyl,

- 250 -

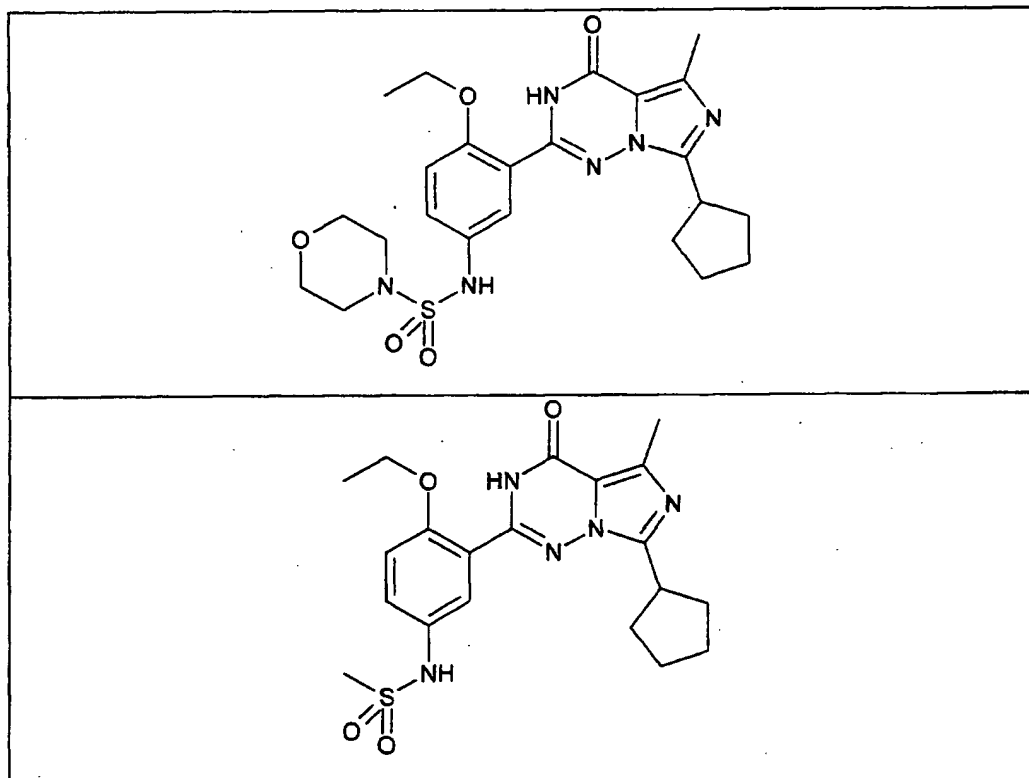
R⁴⁶ represents (C₁-C₄)-alkyl or phenyl,

R⁴⁷ represents hydroxyl or (C₁-C₄)-alkoxy,

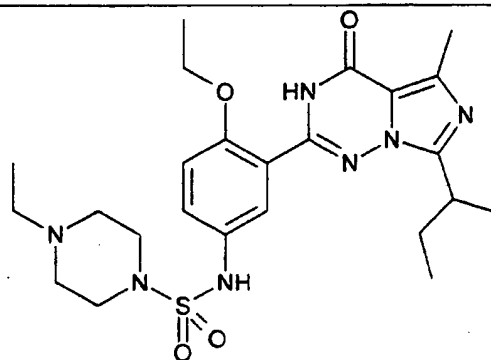
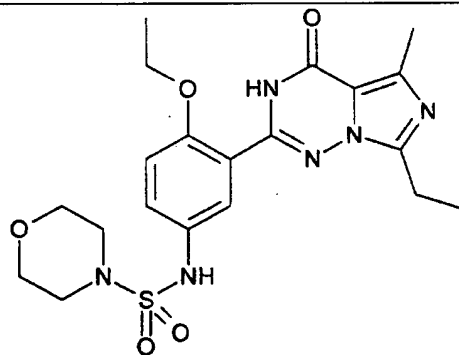
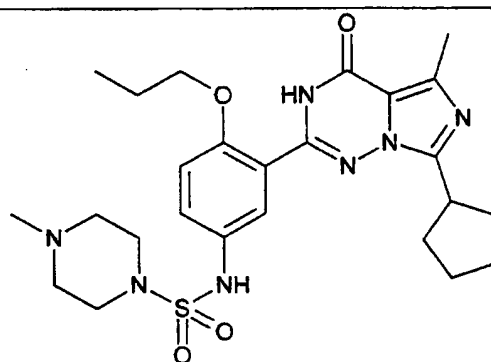
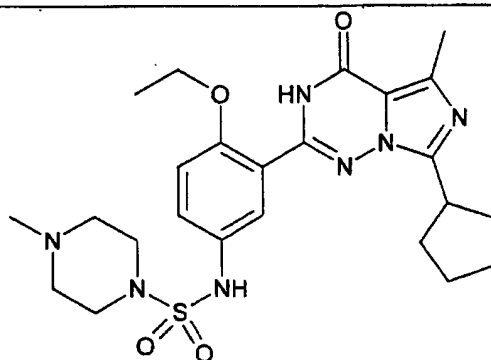
R⁴⁸ represents phenyl which is optionally substituted by chlorine, trifluoromethyl or (C₁-C₄)-alkoxy,

and its tautomers and its pharmaceutically acceptable salts, hydrates and prodrugs.

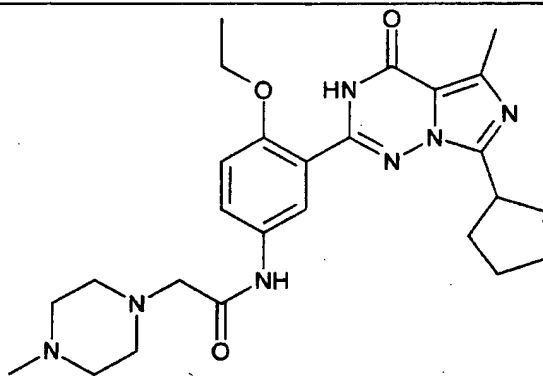
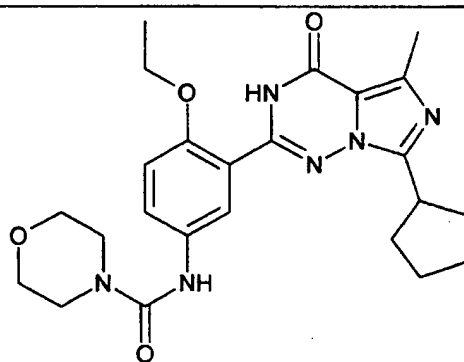
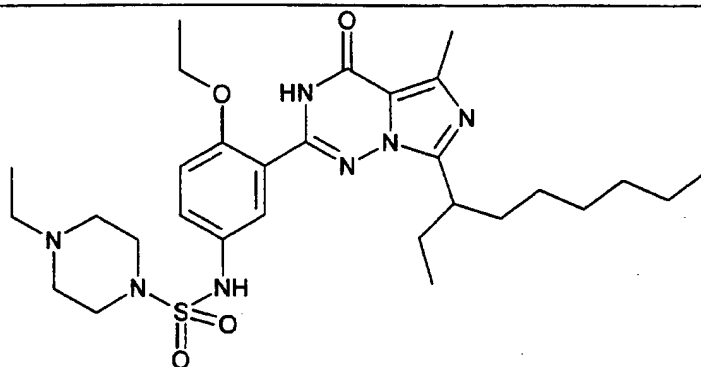
4. An imidazotriazinone as claimed in claim 1 having the following structures:



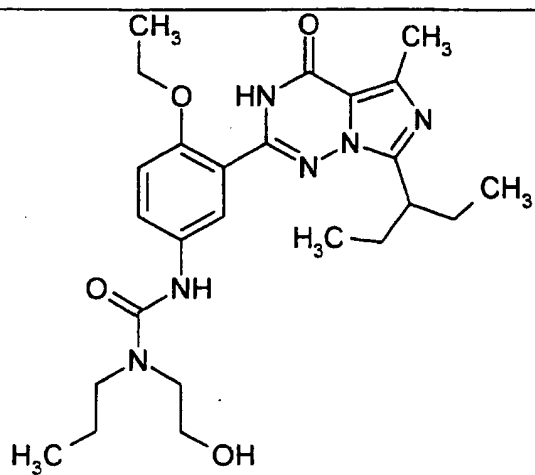
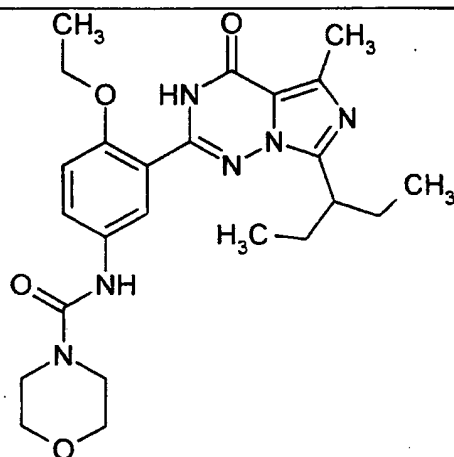
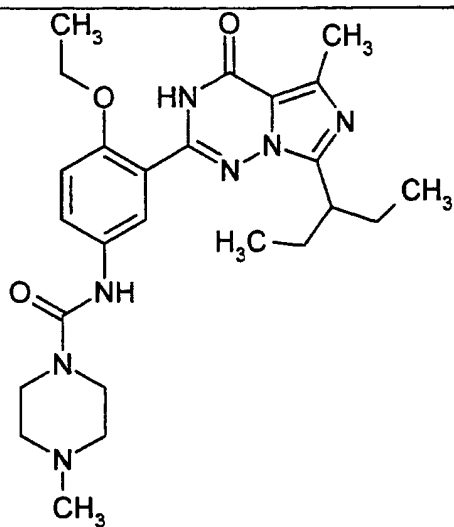
- 251 -



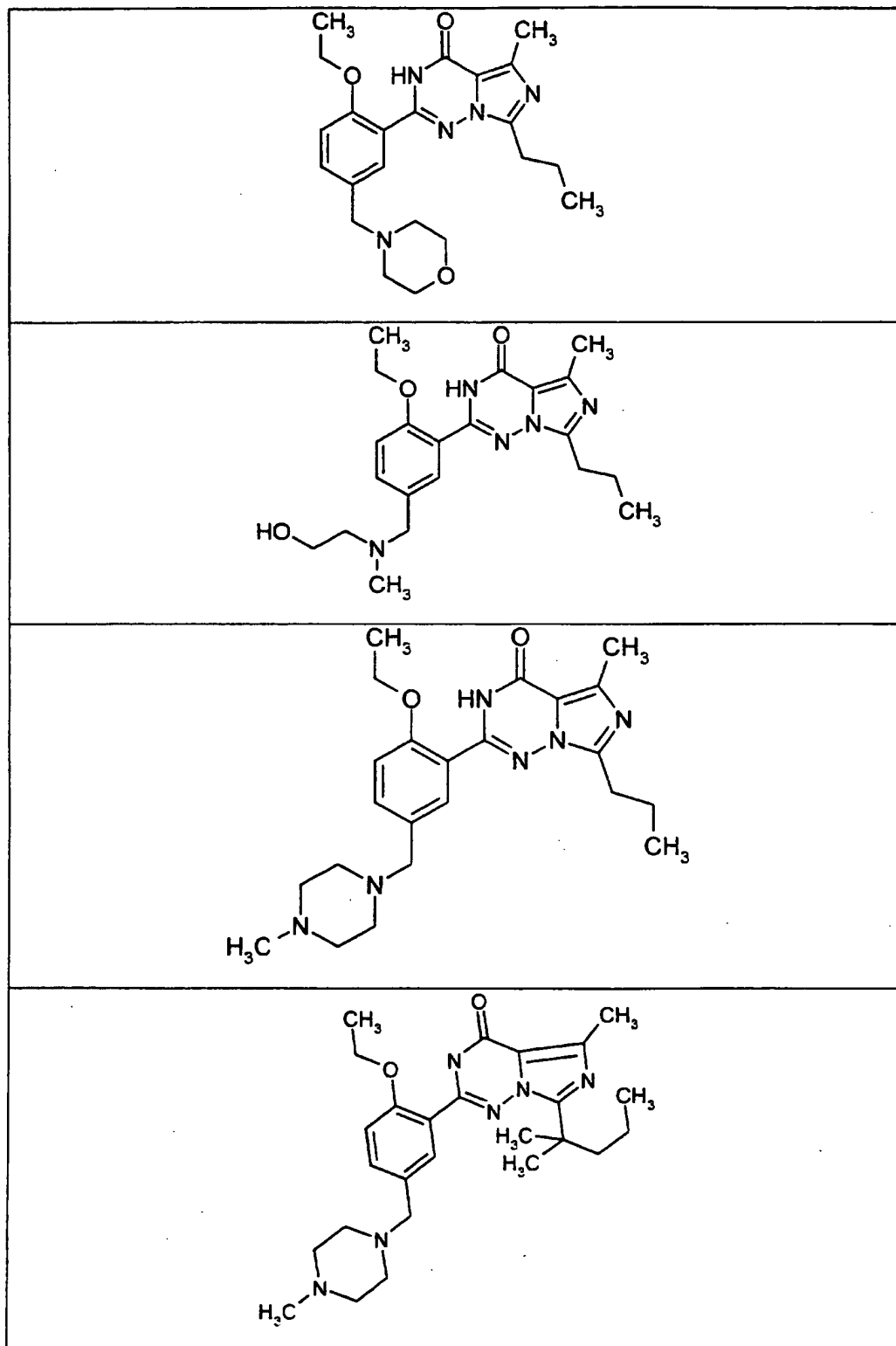
- 252 -



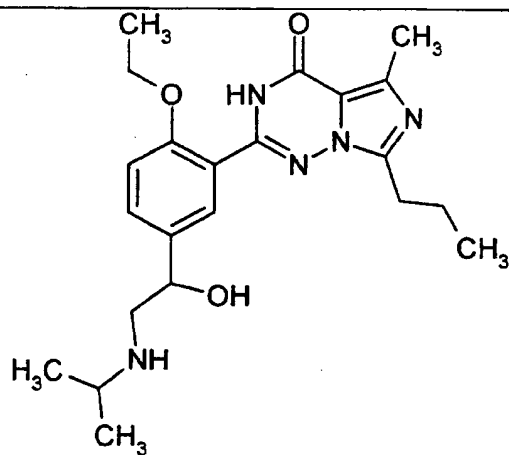
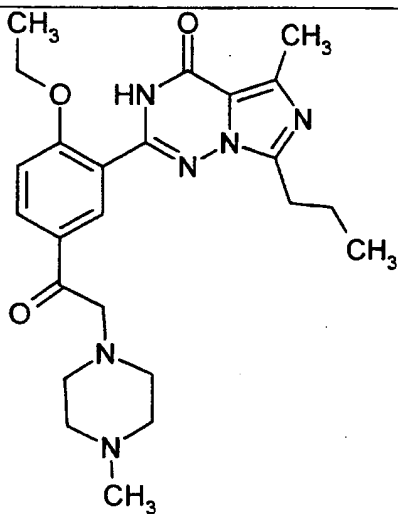
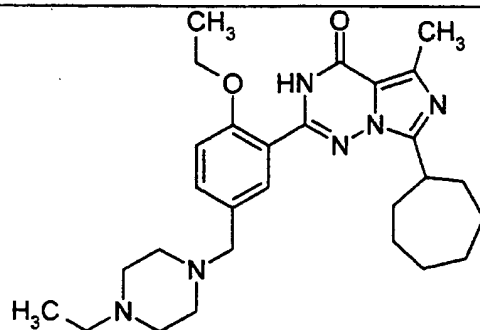
- 253 -



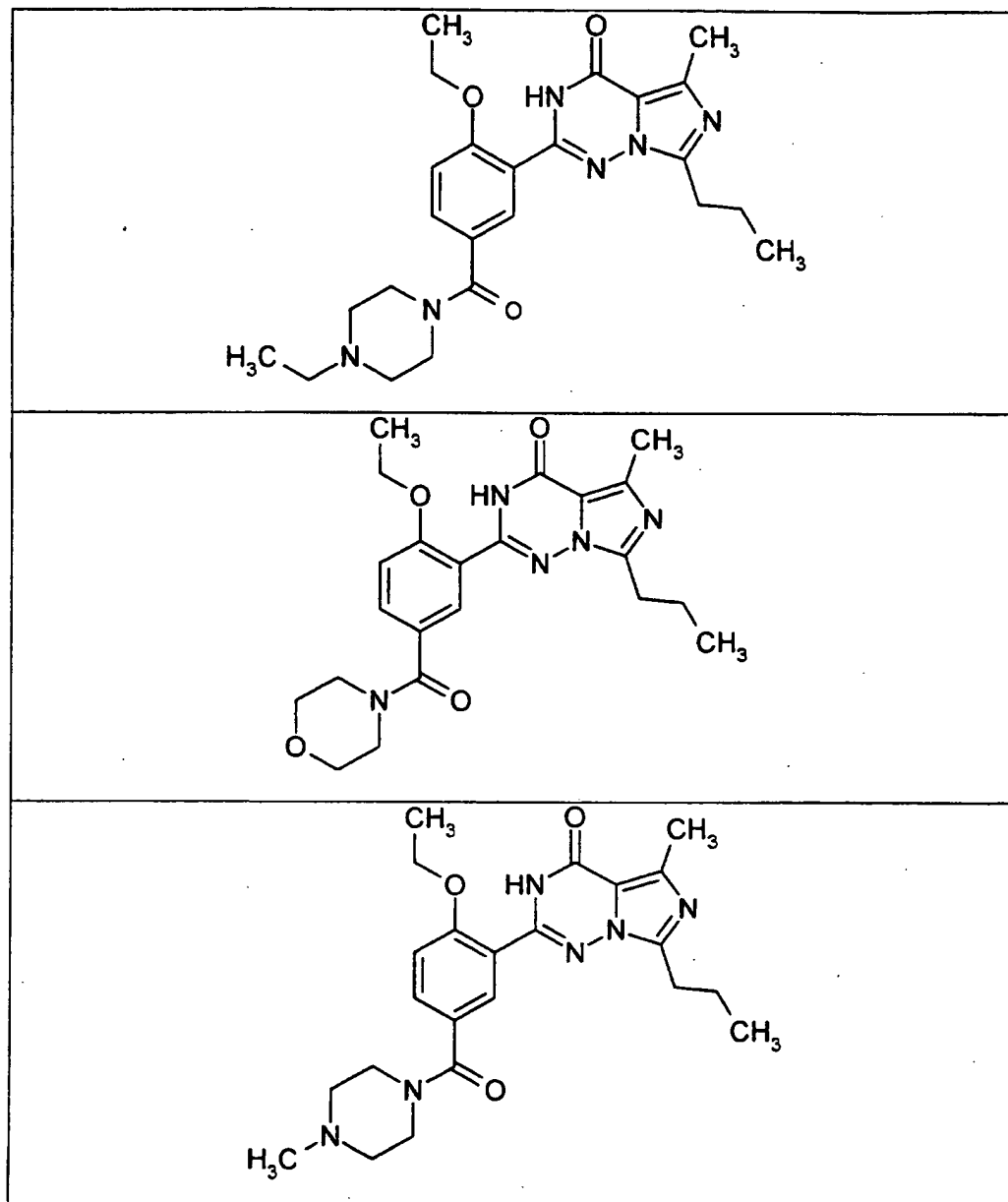
- 254 -



- 255 -



- 256 -



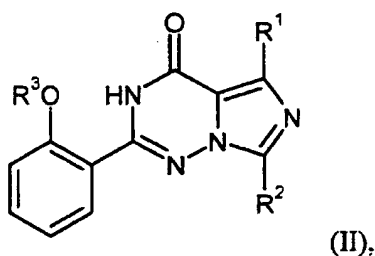
and its tautomers and its pharmaceutically acceptable salts, hydrates and prodrugs.

5. A compound of the general formula (I) as claimed in any of claims 1 to 4 for the prophylaxis and/or treatment of disorders.

- 257 -

6. A process for preparing imidazotriazinones as claimed in any of claims 1 to 4, characterized in that

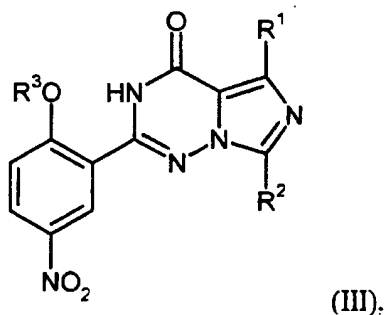
[A] in the case that R^4 is a radical as defined above which is attached via a nitrogen atom, compounds of the general formula (II)



in which

R^1 , R^2 and R^3 are as defined above

are initially converted, by reaction with $\text{HNO}_3/\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$, into the compounds of the general formula (III)

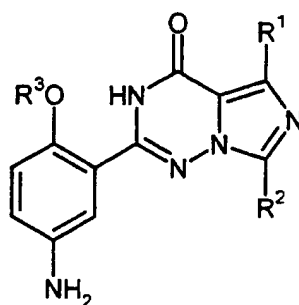


in which

R^1 , R^2 and R^3 are as defined above,

in a next step reduced with $\text{H}_2/\text{Pd-C}$ to give amines of the general formula (IV)

- 258 -



(IV),

in which

5 R^1 , R^2 and R^3 are as defined above,

and

finally reacted with compounds of the general formula (V)

10

$A - D$ (V),

in which

if

15

A represents the radicals R^5 , R^6 or R^7 listed above under R^4 ,

D represents the radical $-SO_2Cl$,

20

and if

A represents the radical R^{24} listed above under R^4 ,

D represents the radical $-CO-Cl$

25

and if

- 259 -

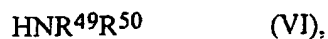
A represents the radicals R^{17} or R^{18} listed above under R^4 .

D represents the radicals $-\text{NH}-\text{CO}-\text{Cl}$, $-\text{N}=\text{C}=\text{O}$ or $-\text{SO}_2-\text{N}=\text{C}=\text{O}$,

in inert solvents, if appropriate in the presence of a base and/or an auxiliary,

or

[B] if R^4 represents a radical as defined above which is attached via $-\text{NH}-\text{CO}$, alternatively compounds of the general formula (IV) are initially reacted with a bifunctional spacer B and then with compounds of the general formula (VI)



in which

if

B denotes a radical of the formula $\text{Cl}-\text{CH}_2-\text{CO}-\text{Cl}$.

R^{49} and R^{50} together with the nitrogen atom to which they are attached are within the scope of the meaning of R^{27} given above,

and if

B denotes a radical of the formula $\text{Cl}-\text{CO}-\text{OCCl}_3$.

R^{49} and R^{50} are within the scope of the meanings of R^{17} and R^{18} given above,

- 260 -

and if

B denotes a radical of the formula $\text{ClSO}_2\text{-N=C=O}$,

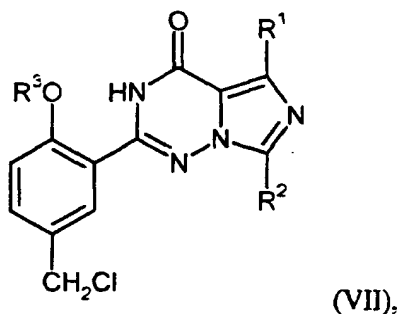
5 R^{49} and R^{50} together with the nitrogen atom to which they are attached are within the scope of the meaning of R^{23} given above,

if appropriate in an inert solvents,

10

or

[C] if R^4 represents a radical as defined above which is attached via a carbon atom, compounds of the general formula (II) are initially converted by
15 reaction with formaldehyde/HCl into the compounds of the general formula (VII)



in which

20

R^1 , R^2 and R^3 are as defined above,

and then, by methods familiar to the person skilled in the art, reacted

25

- with amines to give the corresponding benzylamines,

- 261 -

- with phosphites to give the corresponding phosphonates,
- with azide and subsequently alkynes to give the corresponding triazoles,

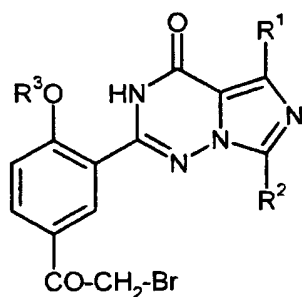
5

or

[D] if R^4 represents a radical as defined above which is attached via $-\text{CO}-$ or represents one of the heterocycles listed above,

10

initially compounds of the general formula (II) are, by reaction with $\text{Br}-\text{CH}_2-\text{CO}-\text{Br}$ in the presence of AlCl_3 , converted into compounds of the general formula (VIII)



15

(VIII).

in which

R^1 , R^2 and R^3 are as defined above,

20

and then, by methods familiar to the person skilled in the art, reacted

- with SmI_2 to give the corresponding acetophenones,
- with Br_2/NaOH to give carboxylic acids and then with amines to give the corresponding amides.

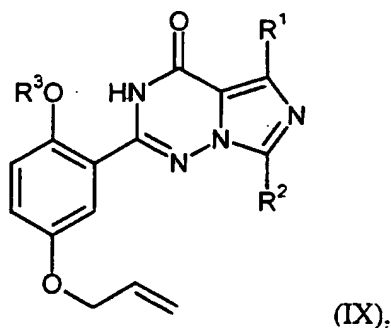
25

- 262 -

- with $\text{NaBH}_4/\text{NaOH}$ to give epoxides and then with amines to give the corresponding α -hydroxyamines,
- with KCN and then hydrazines to give the corresponding aminopyrazoles,
- with thioureas to give the corresponding 2-aminothiazoles,
- with thioamides to give the corresponding thiazoles
- with phosphites to give the corresponding β -ketophosphonates,
- with amines to give the corresponding α -aminoketones

or

[E] in the case that R^4 is a radical as defined above which is attached via an oxygen atom, compounds of the general formula (IX)



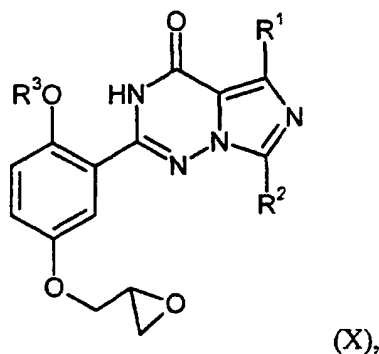
(IX),

in which

R^1 , R^2 and R^3 are as defined above

- 263 -

are initially converted, by reaction with meta-chloroperbenzoic acid (m-CPBA), into compounds of the general formula (X)



5 in which

R^1 , R^2 and R^3 are as defined above,

and then reacted with the corresponding amines of the general formula (XI)

10



in which

R^{15} and R^{16} are as defined above.

15

7. A medicament or pharmaceutical composition which comprises at least one compound of the general formula (I) as claimed in any of claims 1 to 4 and one or more pharmacologically acceptable auxiliaries and carriers.

20

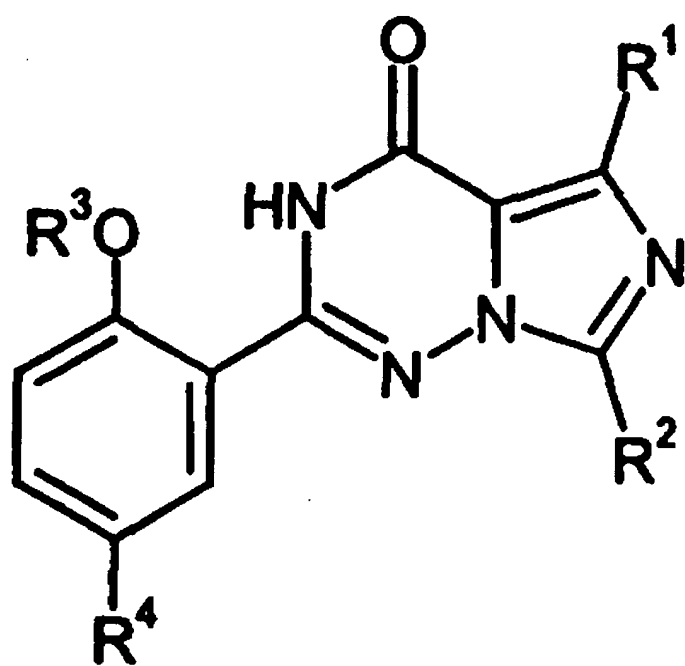
8. A medicament or pharmaceutical composition as claimed in claim 7 for the prophylaxis and/or treatment of cGMP-related diseases.

9. A medicament or pharmaceutical composition as claimed in claim 7 or 8 for the prophylaxis and/or treatment of cardiovascular disorders, disorders of the urogenital system and cerebrovascular disorders.

25

10. A medicament or pharmaceutical composition as claimed in any of claims 7 to 9 for the prophylaxis and/or treatment of cardiovascular disorders such as hypertension, neuronal hypertonia, stable and unstable angina, peripheral and
5 cardiac vasculopathies, arrhythmias, thromboembolic disorders and ischemias such as myocardial infarction, stroke, transitory and ischemic attacks, angina pectoris, obstruction of peripheral circulation, prevention of restenoses after thrombolysis therapy, percutaneous transluminal angioplasty (PTA), percutaneous transluminal coronary angioplasties (PTCA) and bypass.
- 10 11. The medicament or pharmaceutical composition as claimed in any of claims 7 to 9 for the prophylaxis and/or treatment of cerebrovascular disorders such as cerebral ischemia, stroke, reperfusion damage, cerebral trauma, edema, cerebral thrombosis, dementia and Alzheimer's disease.
- 15 12. A medicament or pharmaceutical composition as claimed in any of claims 7 to 9 for the prophylaxis and/or treatment of disorders of the urogenital system such as hypertrophy of the prostate, incontinence and in particular erectile dysfunction and female sexual dysfunction.
- 20 13. A medicament or pharmaceutical composition as claimed in any of claims 7 to 12, characterized in that the medicament or the pharmaceutical composition is administered intravenously or orally.
- 25 14. The use of the compounds of the general formula (I) according to any of claims 1 to 4 for preparing medicaments or pharmaceutical compositions for the prophylaxis and/or treatment of diseases.
- 30 15. The use according to claim 14 for preparing a medicament or a pharmaceutical composition for the prophylaxis and/or treatment of cGMP-related diseases.

16. The use according to claim 14 or 15 for preparing a medicament or a pharmaceutical composition for the prophylaxis and/or treatment of cardiovascular disorders, disorders of the urogenital system and cerebrovascular disorders.
17. The use according to any of claims 14 to 16 for preparing a medicament or a pharmaceutical composition for the prophylaxis and/or treatment of cardiovascular disorders such as hypertension, neuronal hypertonia, stable and unstable angina, peripheral and cardiac vasculopathies, arrhythmias, thromboembolic disorders and ischemias such as myocardial infarction, stroke, transitory and ischemic attacks, angina pectoris, obstruction of peripheral circulation, prevention of restenoses after thrombolysis therapy, percutaneous transluminal angioplasty (PTA), percutaneous transluminal coronary angioplasties (PTCA) and bypass.
18. The use according to any of claims 14 to 16 for preparing a medicament or a pharmaceutical composition for the prophylaxis and/or treatment of cerebrovascular disorders such as cerebral ischemia, stroke, reperfusion damage, cerebral trauma, edema, cerebral thrombosis, dementia and Alzheimer's disease.
19. The use according to any of claims 14 to 16 for preparing a medicament or a pharmaceutical composition for the prophylaxis and/or treatment of disorders of the urogenital system such as hypertrophy of the prostate, incontinence and in particular erectile dysfunction and female sexual dysfunction.
20. The use according to any of claims 14 to 19, characterized in that the medicaments or compositions are administered intravenously or orally.



(I)

THIS PAGE BLANK (USPTO)